

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 4 月 10 日 (10.04.2003)

PCT

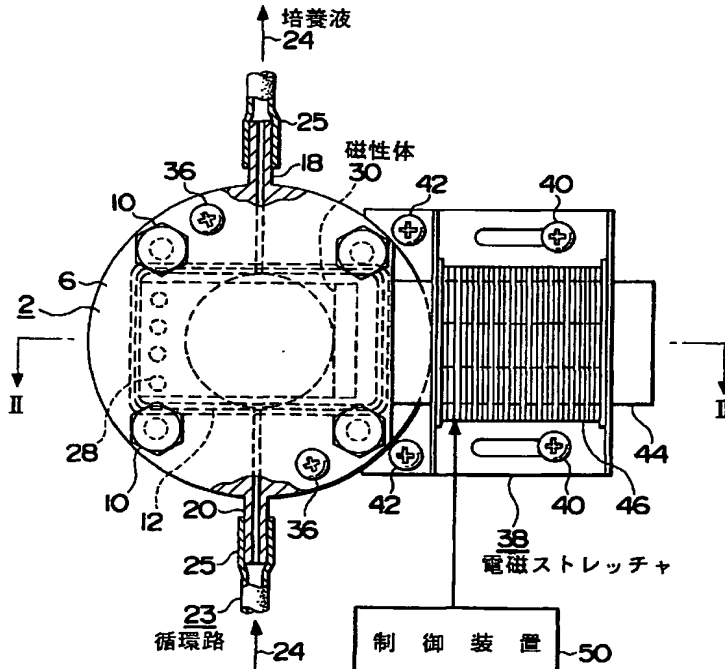
(10) 国際公開番号  
WO 03/029398 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C12M 3/00 [JP/JP]; 〒417-8505 静岡県 富士市 西柏原新田201番地 Shizuoka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/08753
- (22) 国際出願日: 2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-261556 2001 年 8 月 30 日 (30.08.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 高木産業株式会社 (TAKAGI INDUSTRIAL CO., LTD.)
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 高木 多佳雄 (TAKAGI, Takao) [JP/JP]; 〒417-8505 静岡県 富士市 西柏原新田201番地 高木産業株式会社内 Shizuoka (JP). 渡辺 節雄 (WATANABE, Setsuo) [JP/JP]; 〒417-8505 静岡県 富士市 西柏原新田201番地 高木産業株式会社内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 畝本 正一 (UNEMOTO, Shoichi); 〒167-0032 東京都 杉並区 天沼三丁目 29 番 9 号 畝本特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): CN, KR, US.

[続葉有]

(54) Title: CELL AND STRUCTURE INCUBATOR

(54) 発明の名称: 細胞・組織培養装置



(57) Abstract: A cell and structure incubator capable of promoting the cultivation of cultured matters such as cells and structures by providing a specified tensile stress thereto as a physical irritation, comprising a chamber (cultivation chamber (8)) for circulating culture solution (24), cultured matters (matrix (32)) installed in the chamber for cultivation, a stress generating means (electromagnetic stretcher (38), actuator (56)) for acting the tensile stress on the cultured matters from the outside of the chamber, and a control means (controllers (50), (60)) for applying or removing and gradually increasing or decreasing the tensile stress generated in the stress generating means, whereby the physical irritation required for the multiplication of the cultured matters can be provided to the cultured matters by extending or retracting the cultured matters by the application and removal of the tensile stress.

2 : 培養ユニット

2...CULTIVATION UNIT  
23...CIRCULATING PASSAGE  
24...CULTURE SOLUTION

30...MAGNETIC SUBSTANCE  
38...ELECTROMAGNETIC STRETCHER  
50...CONTROLLER

[続葉有]



(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

- USの指定のための先の出願に基づく優先権を主張する出願人の資格に関する申立て (規則4.17(iii))
- USのみのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

規則4.17に規定する申立て:

- CN, KR, ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR)の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))
- USの指定のための先の出願に基づく優先権を主張する出願人の資格に関する申立て (規則4.17(iii))

添付公開書類:

- 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

所望の引っ張り応力を物理的刺激として細胞や組織等の被培養物に付与し、その培養促進を図ることができる細胞・組織培養装置である。この細胞・組織培養装置は、培養液(24)を循環させるチャンバ(培養チャンバ8)、チャンバに設置されて培養される被培養物(マトリクス32)、被培養物にチャンバの外から引っ張り応力を作用させる応力発生手段(電磁ストレッチャ38、アクチュエータ56)、この応力発生手段に発生する引っ張り応力の断続、漸増又は漸減させる制御手段(制御装置50、60)等を備える。引っ張り応力の印加とその解除により伸縮させて被培養物に増殖に必要な物理的刺激を付与することができる。

## 明 細 書

## 細胞・組織培養装置

## 5 技術分野

本発明は、ティッシュエンジニアリング（組織工学）を応用した細胞、組織培養等に用いられる細胞・組織培養装置に係り、より詳細に述べれば、人体等の生体の細胞、組織を体外培養する際に細胞や組織の代謝機能を効率的に発現させ、細胞の延命、分化、促進に必要な物理的刺激を被培養物に付与する細胞・組織培養装置に関する。

## 背景技術

従来、人体等の生体の細胞、組織を体外培養する方法には、インキュベータ（培養庫）内の温度、湿度、二酸化炭素濃度、酸素濃度を適切な条件に維持し、その中で細胞を培養するという方法が取られている。細胞、組織は培養液中に浮遊状態に置かれるか、その培養液成分の入ったゲルの中又は表面に固定して増殖、成長させるか、マトリクス又はスキャホールド、足場、担体、鋳型等と呼ばれる物質（以下単に「マトリクス」と称する）内に細胞、組織を植え付けて増殖、成長させている。

ところで、細胞、組織の増殖、成長には、温度、湿度、二酸化炭素濃度、酸素濃度等の環境条件に加え、培養すべき細胞、組織に物理的刺激を与えることが重要である。このような物理的刺激は細胞や組織の分化及び成長を促進させるとともに、より生体内の細胞や組織に近い細胞や組織に成長させるために不可欠な要素である。細胞、組織の増殖、成長に物理的刺激を付与する技術として、例えば、特許第3163533号「シリコンベルトを使った培養細胞用伸縮刺激負荷装置」がある。

そして、細胞、組織の増殖、成長には、温度、湿度、二酸化炭素濃度、酸素濃度等の培養環境という静的条件に、物理的刺激という動的条件を加重することが必要であるが、静的条件とともに動的条件を制御することは、制御形態が複雑化

するとともに、雑菌の侵入等の原因要素を増加させるおそれがある。雑菌汚染から被培養物を防護することは重要な課題である。

そこで、本発明は、所望の引っ張り応力を物理的刺激として細胞や組織等の被培養物に付与し、その培養促進を図ることができる細胞・組織培養装置を提供することを課題とする。

#### 発明の開示

本発明の細胞・組織培養装置は、培養液（２４）を循環させるチャンバ（培養チャンバ８）と、このチャンバに設置されて培養される被培養物（マトリクス３２、培養体３２Ａ、３２Ｂ）と、この被培養物に前記チャンバの外から引っ張り応力を作用させる応力発生手段（電磁ストレッチャ３８、アクチュエータ５６）と、この応力発生手段に発生する前記引っ張り応力を断続、前記引っ張り応力の大きさを漸増又は漸減させる制御手段（制御装置５０、６０）とを備え、前記被培養物に加えられる引っ張り応力を断続させるとともに、その応力を時間の経過とともに漸増又は漸減させることを可能にしたことを特徴とする。

即ち、チャンバ内に設置された被培養物には、応力発生手段に発生させた引っ張り応力がチャンバ外から加えられる。そして、その応力の形態は制御手段で断続、漸増又は漸減状態に制御される。この結果、被培養物は、引っ張り応力の印加時に伸び、引っ張り応力の解除時に縮むことにより伸縮する。例えば、チャンバ内に被培養物の一端側を固定し、その他端側に張力を不連続に作用させることにより被培養物を伸縮させることができ、この伸縮及びその張力の大きさ、断続等に応じた引っ張り応力が被培養物に付与され、その結果、被培養物には増殖に必要な物理的刺激が付与されるので、靱帯等の強靱な組織を培養創成することができる。この場合、引っ張り応力の発生手段には、シリンダ装置等の機械力の発生手段を用いることができる。

本発明の細胞・組織培養装置は、培養液（２４）を循環させるチャンバ（培養チャンバ８）と、このチャンバに被培養物（マトリクス３２、培養体３２Ａ、３２Ｂ）とともに設置される伸縮性部材（培養シート２２）と、この伸縮性部材を介して前記被培養物に前記チャンバの外から引っ張り応力を作用させる応力発生

手段（電磁ストレッチャ 38、アクチュエータ 56）と、この応力発生手段に発生する前記引っ張り応力を断続、前記引っ張り応力の大きさを漸増又は漸減させる制御手段（制御装置 50、60）とを備え、前記被培養物に加えられる引っ張り応力を断続させるとともに、その応力を時間の経過とともに漸増又は漸減させることを可能にしたことを特徴とする。

ところで、被培養物に直接的に張力を作用させることは、被培養物の成長を十分に配慮し、損傷や断裂を防止することが重要である。そこで、被培養物を伸縮性部材に付着させれば、被培養物は伸縮性部材によって防護され、伸縮性部材とともに伸縮が可能となる。このような伸縮性部材に対し、応力発生手段が発生した応力を加えて伸縮させると、被培養物にはその伸縮に応じた引っ張り応力を作用させることができる。この引っ張り応力を作用させて被培養物を培養すれば、絶えず引っ張り応力を受けている腱や靱帯等の細胞や組織を実現することができる。例えば、チャンバ内に被培養物を植え付けた伸縮性部材の一端側を固定し、その他端側に張力を不連続に作用させることにより伸縮させることができ、この伸縮及びその張力の大きさ、断続等に応じた引っ張り応力を被培養物に付与することができる。

本発明の細胞・組織培養装置において、前記応力発生手段（電磁ストレッチャ 38）は、前記被培養物又は前記伸縮性部材に取り付けた磁性体（30）に磁力を作用させる電磁力発生装置で構成したことを特徴とする。即ち、被培養物又は伸縮性部材に取り付けた磁性体に電磁力を作用させれば、チャンバ内の被培養物にチャンバ外から必要な引っ張り応力を電磁力によって被培養物又は伸縮性部材に付与することができる。この場合、チャンバの外部から被培養物に非接触かつ間接的に引っ張り応力を付与することができるので、雑菌等の汚染から被培養物を防護することができる。

本発明の細胞・組織培養装置において、前記伸縮性部材にシリコンラバーシートを用いていることを特徴とする。即ち、シリコンラバーシートは、被培養物に物理的刺激として引っ張り応力を付与するに必要な伸縮性を備えるとともに、被培養物を汚染することはない。

本発明の細胞・組織培養装置において、前記チャンバが形成された培養ユニッ

ト（２）が前記培養液を循環させる培養回路（循環路２３）に着脱可能であることを特徴とする。即ち、被培養物を培養ユニットとともに移送することができるとともに、その密閉化が容易になるので、雑菌等の汚染から被培養物を防護することができる。

5 本発明の細胞・組織培養装置において、前記チャンバが形成された前記培養ユニットの一部又は全部を透明化するとともに、撮影手段（ＣＣＤカメラ５２２）を備えることにより、前記チャンバ内の前記被培養物を前記チャンバ外から撮影可能にしたことを特徴とする。即ち、培養中の被培養物を撮影することができ、チャンバ内の培養環境を乱すことなく、培養状態を容易に監視することができる。

10 その撮影又は映像データは、被培養物の増殖や成長の重要な資料となる。

本発明の細胞・組織培養装置において、前記被培養物は、シート状、筒状又は柱状に形成されていることを特徴とする。即ち、靱帯等、修復すべき人体の部分に対応した形態としてシート状、筒状又は柱状に被培養物を培養する。

15 本発明の細胞・組織培養装置において、前記被培養物は、繊維状又は紐状の組織体を編み込んで伸縮性を備えたことを特徴とする。即ち、繊維状又は紐状の組織体、例えば、繊維状又は紐状に形成されたコラーゲンからなる組織体を編み込むことにより、増殖前の組織体に適当な伸縮性及び強靱性を保持させることができ、靱帯等の強靱な組織を培養することができる。

20 なお、本発明の目的、特色、効果等は、発明の実施の形態における説明、図面に示した実施例の参酌によってより明確になるであろう。

#### 図面の簡単な説明

第１図は、本発明の細胞・組織培養装置の第１実施例を示す正面図である。

第２図は、第１図のII－II線断面図である。

25 第３図は、培養ユニットの分解斜視図である。

第４図は、培養シートを示す斜視図である。

第５図は、制御装置を示すブロック図である。

第６図は、培養庫に設置された培養ユニットを示す図である。

第７図は、制御プログラムの前半部分を示すフローチャートである。

第 8 図は、第 7 図に示した制御プログラムの後半部分を示すフローチャートである。

第 9 図は、本発明の細胞・組織培養装置の第 2 実施例を示す部分正面図である。

第 10 図は、第 9 図の X-X 線断面図である。

5 第 11 図は、第 9 図の XI-XI 線断面図である。

第 12 図は、培養シートを示す斜視図である。

第 13 図は、培養ユニットの分解斜視図である。

第 14 図は、制御装置を示すブロック図である。

第 15 図は、制御プログラムの前半部分を示すフローチャートである。

10 第 16 図は、第 15 図に示した制御プログラムの後半部分を示すフローチャートである。

第 17 図は、運転表示、終了表示及びアクチュエータの動作を示すタイミングチャートである。

第 18 図は、培養ユニットの着脱を示す断面図である。

15 第 19 図は、本発明の細胞・組織培養装置の第 3 実施例を示すブロック図である。

第 20 図は、被培養物の他の実施例を示す図である。

第 21 図は、被培養物の他の実施例を示す図である。

第 22 図は、被培養物の他の実施例を示す図である。

20 第 23 図は、被培養物の他の実施例を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態を実施例を参照して詳細に説明する。

25 第 1 図ないし第 6 図は本発明の細胞・組織培養装置の第 1 実施例を示し、第 1 図は培養ユニット及び駆動部の構成、第 2 図は第 1 図の II-II 線断面、第 3 図は培養ユニットの構成、第 4 図は培養シート、第 5 図は制御装置、第 6 図は培養環境を示している。

この細胞・組織培養装置には、人等の生体の細胞や組織である被培養物を培養する培養空間を形成する培養ユニット 2 が設けられている。この培養ユニット 2

は、高耐熱性で生体に悪影響を及ぼすような物質が溶出しない樹脂材料や金属材料、例えば、弗素樹脂、P E E K、高耐熱グレードポリプロピレン、シリコン、ステンレススチール等で形成されている。

この培養ユニット2は容器部4と着脱可能な蓋部6とを備え、蓋部6で密閉された容器部4の内部には閉塞された培養空間として培養チャンバ8が形成されている。この実施例の場合、蓋部6は複数の固定ボルト10によって容器部4に着脱可能に固定されているとともに、容器部4と蓋部6との間には培養チャンバ8を包囲する矩形のOリング12が介挿され、培養チャンバ8には十分な気密性が保持されている。容器部4は、内部の培養状態を確認可能とするため、透明部分を形成し又は透明部材で構成してもよい。

培養チャンバ8は、内側に円形部14、その開口側に矩形部16が形成され、円形部14側には容器部4の壁部に円形部14の直径方向に循環用ポート部18、20が形成され、矩形部16側には培養床である伸縮性部材としてシリコンラバーシート等からなる培養シート22が設置されている。循環用ポート部18、20には、培養回路である循環路23の循環チューブ25が連結され、循環路23を通じて供給される培養液24が培養チャンバ8内を循環するとともに溜められる。

培養シート22は、培養チャンバ8の矩形部16より狭く、短い矩形形状であって、その一端側には複数の透孔26が培養シート22の幅方向に一定の間隔で形成され、各透孔26には培養チャンバ8の矩形部16側に形成された固定手段である複数の係止突部28が挿入されている。この係止突部28と透孔26との係合によって培養シート22の一端が培養チャンバ8の内部に固定されている。この実施例では、係止突部28を円柱状に形成しているが、角柱状でもよい。そして、この培養シート22の他端、即ち、その自由端側には角柱状の磁性体30が取り付けられ、第4図に示すように、培養シート22の表面には、磁性体30と透孔26との間にコラーゲンスポンジ等で形成されたマトリクス32が取り付けられている。このマトリクス32は被培養物である、例えば、人の培養すべき靱帯細胞、腱細胞、筋肉細胞等が蒔かれている。

そして、この培養ユニット2の容器部4と蓋部6とは一体化され、基盤34に



固定ボルト 3 6 によって着脱可能に取り付けられている。また、基盤 3 4 には応力発生手段として電磁力によって応力を発生させる電磁ストレッチャ 3 8 が固定ボルト 4 0 によって取り付けられている。固定ボルト 4 2 は基盤 3 4 を図示しない基台に固定するための手段である。なお、基盤 3 4 は、容器部 4 の内部の培養状態を確認可能とするため、培養チャンバ 8 に対応して透明部分を形成し又は透明部材で構成してもよい。

電磁ストレッチャ 3 8 は、フェライト等で形成されたコア 4 4 にソレノイド 4 6 を巻回した電磁力による応力発生手段であって、コア 4 4 の一端を培養チャンバ 8 内の磁性体 3 0 に対向させてある。この電磁ストレッチャ 3 8 のソレノイド 4 6 には駆動電流を流し、その解除等を行う制御手段として制御装置 5 0 が接続されている。

このように構成すれば、ソレノイド 4 6 を励磁し、コア 4 4 を通して電磁力を磁性体 3 0 に作用させると、磁性体 3 0 がコア 4 4 側に引き付けられ、培養シート 2 2 とともにコラーゲンスポンジ内で増殖している細胞や組織であるマトリクス 3 2 を引き伸ばすように張力を作用させることができる。その電磁力を解除すると、培養シート 2 2 はその伸縮性により縮む。この結果、マトリクス 3 2 に培養シート 2 2 の伸縮による引っ張り応力及びその復帰力を作用させることができる。このとき、循環路 2 3 を通じて培養に必要な培養液 2 4 の送液、循環が行われ、細胞又は組織の増殖が促進される。

そして、制御装置 5 0 には、例えば、第 5 図に示すように、電磁ストレッチャ 3 8 のソレノイド 4 6 に駆動電流を流すとともにその制御を行う電流制御部 5 0 0、この電流制御部 5 0 0 の制御の他、駆動制御、表示制御等を行う主制御部 5 0 1 が設けられ、張力パターン等を設定するためのプログラム制御が実行される。主制御部 5 0 1 には、処理手段としての CPU、メモリとしての ROM 及び RAM 等が備えられ、外部に接続した入力装置 5 0 2 から回転条件等のプログラム設定が行われる。また、主制御部 5 0 1 には、表示部 5 0 4、運転指令を付与する運転スイッチ 5 0 6、運転表示手段として例えば、表示ランプ 5 0 8、警報手段である警報ブザー 5 1 0 の他、各種データを記憶する手段として外部記憶装置 5 1 2、データベース 5 1 4 等が設けられている。また、この制御装置 5 0 には異

常動作を防止する安全装置 5 1 6 が設けられ、この安全装置 5 1 6 は、ソレノイド 4 6 に併設されてソレノイド 4 6 の温度上昇を検出する温度センサ 5 1 8、ソレノイド 4 6 に流れる過大電流の検出手段として電流制御部 5 0 0、これら温度上昇や過大電流の検出出力により異常動作を防止する主制御部 5 0 1 を以て構成されている。

また、この細胞・組織培養装置は、例えば、第 6 図に示すように構成されて最適な培養環境を形成する培養庫 5 5 0 に收容される。循環路 2 3 には、培養液 2 4 を溜める培養液バッグ 5 5 2、ガスを循環路 2 3 へ吸収させるガス吸収チューブ 5 5 4、培養液 2 4 の循環を行うための送液装置 5 5 6 が設けられている。送液装置 5 5 6 には、ピストン駆動装置 5 6 0 で進退するピストン 5 6 2 が設けられており、ピストン 5 6 2 が進出したとき、弁 5 6 4 が開、弁 5 6 6 が閉、ピストン 5 6 2 が後退したとき、弁 5 6 4 が閉、弁 5 6 6 が開となり、所定量の培養液 2 4 の送出が行われる。

そして、培養庫 5 5 0 は、加熱手段としてヒータ 5 7 2、送風手段としてファン 5 7 4、所望の湿度を設定する手段として加湿装置 5 7 6、温度センサ 5 7 8 を備えるとともに、N<sub>2</sub> 供給装置 5 8 0 から N<sub>2</sub>、O<sub>2</sub> 供給装置 5 8 2 から O<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub> 供給装置 5 8 4 から CO<sub>2</sub> が供給され、細胞や組織の増殖及び成長に最適な培養環境が形成されている。

次に、第 1 実施例の細胞・組織培養装置を用いた培養処理を第 7 図及び第 8 図に示すフローチャートを参照して説明する。第 7 図及び第 8 図において、A、B はフローチャート間の連結子を示している。

実際の培養に当たっては、細胞や組織を植え付けたマトリクス 3 2 を蓋部 6 を外して培養チャンバ 8 に收容した後、培養庫 5 5 0 に設置する。培養庫 5 5 0 内の温度、湿度、二酸化酸素濃度、酸素濃度等を適切な条件に設定した後、マトリクス 3 2 に対して細胞、組織に最適な流量の培養液 2 4 を供給する。

ステップ S 1 では制御装置 5 0 を動作状態に設定し、入力装置 5 0 2 を通して運転プログラムの入力を行うとともに、条件設定を行う。例えば、入力項目は、培養段階等を想定し、第 1 段階～第 3 段階が設定され、第 1 段階では物理的刺激、即ち、引っ張り応力のレベルを S<sub>1</sub>、その継続時間を T<sub>1</sub>、第 2 段階では引っ張

り応力のレベルを $S_2$ 、その継続時間を $T_2$ 、第3段階では引っ張り応力のレベルを $S_3$ 、その継続時間を $T_3$ とすれば、これらの大小関係は、 $S_1 < S_2 < S_3$ 、 $T_1 < T_2 < T_3$ とする。この条件は一例であり、種々の条件を設定することができる。

5       このような条件設定の後、ステップS2で運転スイッチ506が投入されると、ステップS3に移行し、表示部504には運転表示が行われるとともに、表示ランプ508が点灯する。

10       そして、ステップS4では、培養シート22にレベル $S_1$ の引っ張り応力を作用させるため、ソレノイド46にレベル $S_1$ に相当する電流を加え、ステップS5に移行する。ステップS5では、引っ張り応力の精度を維持するため、安全装置516に異常が生じているか否かを判定する。この場合、ソレノイド46に流れる検出電流の値が異常レベルか否か、ソレノイド46の検出温度が異常温度か否かを判定し、異常がない場合にはステップS6に移行する。ステップS6では、  
15       時間 $T_1$ が経過したか否かが判定され、継続時間 $T_1$ が経過するまで、ステップS4、S5の処理が行われる。

20       時間 $T_1$ が経過すると、ステップS7に移行し、ソレノイド46にレベル $S_2$ に相当する電流が印加され、ステップS8に移行する。ステップS8では、安全装置516に異常があるか否かを判定し、異常がない場合にはステップS9に移行する。ステップS9では、時間 $T_2$ が経過したか否かが判定され、継続時間 $T_2$ が経過するまで、ステップS7、S8の処理が行われる。

25       時間 $T_2$ が経過すると、ステップS10に移行し、ソレノイド46にレベル $S_3$ に相当する電流が印加され、ステップS11に移行する。ステップS11では、安全装置516に異常があるか否かを判定し、異常がない場合にはステップS12に移行する。ステップS12では、時間 $T_3$ が経過したか否かが判定され、継続時間 $T_3$ が経過するまで、ステップS10、S11の処理が行われる。

時間 $T_3$ が経過すると、ステップS13に移行して終了表示が行われた後、ステップS14に移行し、運転スイッチ506がOFFになったか否かを判定し、OFFに移行するまで、ステップS10～S13の処理が行われる。

運転スイッチ506がOFFになると、ステップS15に移行し、ソレノイド

4 6 の励磁停止、運転表示及び終了表示の解除が行われ、培養プログラムが完了する。

また、ステップ S 5、ステップ S 8 又はステップ S 1 1 で安全装置 5 1 6 に異常が判明した場合には、ステップ S 1 6 に移行し、ソレノイド 4 6 への電流供給を停止するとともに、ステップ S 1 7 に移行し、表示部 5 0 4 に警告表示を表示するとともに、警報ブザー 5 1 0 を鳴動させ、異常を告知する。

次に、第 9 図ないし第 1 4 図は本発明の細胞・組織培養装置の第 2 実施例を示し、第 9 図は培養ユニット及び駆動部の構成、第 1 0 図は第 9 図の X-X 線断面、第 1 1 図は第 9 図の XI-XI 線断面、第 1 2 図は培養シート、第 1 3 図は培養ユニット、第 1 4 図は制御装置の構成を示し、第 1 実施例と同一部分には同一符号を付してある。

この実施例の細胞・組織培養装置は、第 1 実施例のソレノイド 4 6 に代えて培養チャンバ 8 の外部から直接応力を培養シート 2 2 及びマトリクス 3 2 に作用させるようにしたものである。この場合、培養ユニット 2 の側壁側に形成した透孔 5 1 から培養シート 2 2 に取り付けられたテンションスピンドル 5 2 を引き出し、このテンションスピンドル 5 2 の一端に張力制御用バネ 5 4 を介して応力発生手段であるアクチュエータ 5 6 の駆動軸 5 8 が取り付けられている。アクチュエータ 5 6 には、駆動軸 5 8 の進退を制御する制御手段として制御装置 6 0 が接続されている。

培養シート 2 2 の自由端側には、第 1 2 図に示すように、固定手段としてチャック 6 2 が取り付けられて培養シート 2 2 が板状に保持され、チャック 6 2 の背面側にはテンションスピンドル 5 2 が取り付けられ、このテンションスピンドル 5 2 には張力制御用バネ 5 4 を取り付けるための透孔 6 4 が形成されている。

そして、培養ユニット 2 の容器部 4 の側壁部に形成された透孔 5 1 には、テンションスピンドル 5 2 と培養ユニット 2 との気密性保持手段として O リング 6 6 が取り付けられ、この O リング 6 6 を培養ユニット 2 側に保持する手段として閉塞板 6 8 が培養ユニット 2 の側面部に取り付けられている。培養ユニット 2 は基台 7 0 に固定ボルト 3 6 によって着脱可能に取り付けられ、アクチュエータ 5 6 には、アクチュエータ 5 6 の駆動制御や増殖、成長の監視等を行う手段として制

御装置 6 0 が設けられている。

この制御装置 6 0 は、例えば、第 1 4 図に示すように構成されている。即ち、進退することにより培養シート 2 2 に引っ張り応力の印加及びその解除を行うシリンダ等のアクチュエータ 5 6 の駆動制御を行う他、表示制御等を行う主制御部 6 0 0 が設けられ、張力パターン等を設定するためのプログラム制御が実行される。主制御部 6 0 0 には、処理手段としての CPU、メモリとしての ROM 及び RAM 等が備えられ、外部に接続した入力装置 6 0 2 から回転条件等のプログラム設定が行われる。また、主制御部 6 0 0 には、表示部 6 0 4、運転指令を付与する運転スイッチ 6 0 6、運転表示手段として例えば、表示ランプ 6 0 8、警報手段である警報ブザー 6 1 0 の他、各種データを記憶する手段として外部記憶装置 6 1 2、データベース 6 1 4 等が設けられている。また、アクチュエータ 5 6 には、その異常動作を防止する安全装置 6 1 6 が併設されている。

この第 2 実施例において、アクチュエータ 5 6 を駆動してテンションスピンドル 5 2 に張力を作用させると、培養シート 2 2 とともにコラーゲンスポンジ内で増殖している細胞や組織であるマトリクス 3 2 を引き伸ばすように張力を作用させることができ、その駆動を解除すると、培養シート 2 2 はその伸縮性により縮む結果、マトリクス 3 2 に培養シート 2 2 の伸縮による引っ張り応力及びその復帰力を作用させることができる。そして、循環路 2 3 を通じて培養に必要な培養液 2 4 の送液、循環が行われ、第 1 実施例と同様に細胞又は組織の増殖が促進される。

次に、第 2 実施例の細胞・組織培養装置を用いた培養処理を第 1 5 図及び第 1 6 図に示すフローチャート及び第 1 7 図に示すタイミングチャートを参照して説明する。第 1 5 図及び第 1 6 図において、C 及び D はフローチャート間の連結子を示している。

第 2 実施例においても、実際の培養に当たっては、細胞や組織を植え付けたマトリクス 3 2 を蓋部 6 を外して培養チャンバ 8 に収容した後、培養庫 5 5 0 に設置する。培養庫 5 5 0 内の温度、湿度、二酸化酸素濃度、酸素濃度等を適切な条件に設定した後、マトリクス 3 2 に対して細胞、組織に最適な流量の培養液 2 4 を供給することは第 1 実施例と同様である。

ステップS 2 1では制御装置6 0を動作状態に設定し、入力装置6 0 2を通して運転プログラムの入力を行うとともに、条件設定を行う。例えば、入力項目は、培養段階等を想定し、第1段階～第3段階が設定され、第1段階は継続時間 $T_1$ とし、物理的刺激、即ち、張力 $F_1$ （この実施例では $F_1 = 0$ ）、第2段階は継続時間 $T_2$ とし、張力 $F_2$ 、負荷時間 $t_{A2}$ 、無負荷時間 $t_{s2}$ 、第3段階は継続時間 $T_3$ とし、張力 $F_3$ 、負荷時間 $t_{A3}$ 、無負荷時間 $t_{s3}$ が設定されている。これらの大小関係は、 $F_1 (= 0) < F_2 < F_3$ 、 $T_1 < T_2 < T_3$ としているが、この条件は一例であり、種々の条件を設定することができる。

このような条件設定の後、ステップS 2 2で運転スイッチ6 0 6が投入されると、ステップS 2 3に移行し、表示部6 0 4には、第17図の(A)に示すように、運転表示が行われるとともに、表示ランプ6 0 8が点灯する。

そして、ステップS 2 4では時間 $T_1$ が経過したか否かを判定し、時間 $T_1$ が経過した後、ステップS 2 5に移行し、安全装置6 1 6に異常が生じたか否かを判定し、異常がない場合にはステップS 2 6に移行する。ステップS 2 6では、張力 $F_2$ の相当分だけアクチュエータ5 6を移動する。

ステップS 2 7では、この負荷時間 $t_{A2}$ が経過したか否かを判定する。即ち、負荷時間 $t_{A2}$ だけ張力 $F_2$ の印加を持続し、負荷時間 $t_{A2}$ が経過すると、ステップS 2 8に移行し、アクチュエータ5 6を原点に復帰させた後、ステップS 2 9に移行する。

ステップS 2 9では、無負荷時間 $t_{s2}$ が経過したか否かを判定し、無負荷時間 $t_{s2}$ が経過したとき、ステップS 3 0に移行する。ステップS 3 0では、継続時間 $T_2$ が経過したか否かが判定され、継続時間 $T_2$ が経過するまで、ステップS 2 5～S 2 9の処理が第17図の(C)に示すように継続的に行われる。

時間 $T_2$ が経過すると、ステップS 3 1に移行し、安全装置6 1 6に異常が生じたか否かを判定し、異常がない場合にはステップS 3 2に移行する。ステップS 3 2では、張力 $F_3$ の相当分だけアクチュエータ5 6を移動し、ステップS 3 3に移行する。

ステップS 3 3では負荷時間 $t_{A3}$ が経過したか否かが判定され、負荷時間 $t_{A3}$ が経過するまで、張力 $F_3$ を作用させた状態を持続する。

負荷時間  $t_{A3}$  が経過すると、ステップ S 3 4 に移行し、アクチュエータ 5 6 を原点に復帰させてステップ S 3 5 に移行し、無負荷時間  $t_{S3}$  が経過したか否かを判定する。

5 無負荷時間  $t_{S3}$  が経過すると、ステップ S 3 6 に移行し、ステップ S 3 6 では、継続時間  $T_3$  が経過したか否かが判定され、継続時間  $T_3$  が経過するまで、ステップ S 3 1 ~ S 3 5 の処理が第 17 図の (C) に示すように継続的に行われる。

時間  $T_3$  が経過すると、ステップ S 3 7 に移行して終了表示が行われた後、ステップ S 3 8 に移行し、運転スイッチ 6 0 6 が OFF になったか否かを判定し、OFF に移行するまで、第 17 図の (B) に示すように、終了表示が点灯する。

10 運転スイッチ 6 0 6 が OFF になると、ステップ S 3 9 に移行し、アクチュエータ 5 6 の駆動停止、運転表示及び終了表示の解除が行われ、培養プログラムが完了する。

15 また、ステップ S 2 5 又はステップ S 3 1 で安全装置 6 1 6 に異常が判明した場合には、ステップ S 4 0 に移行し、アクチュエータ 5 6 の駆動を停止するとともに、ステップ S 4 1 に移行し、表示部 6 0 4 に異常が生じた旨の表示を行うとともに、警報ブザー 6 1 0 を鳴動させ、異常を告知する。

20 このような処理により、第 1 実施例と同様に、培養段階に応じて異なる張力による物理的刺激を被培養物に付与することができる。人体の筋肉、腱、関節の軟骨、骨、靱帯等は運動によって絶えず変化する物理的刺激を受けているが、第 2 実施例の細胞・組織培養装置を用いることにより、人体と同様の物理的刺激を実現し、強靱な細胞・組織を培養することができる。特に、第 2 実施例では、張力が加速及び減速によって変化しており、培養中の細胞・組織がパルスの刺激から緩やかな刺激まで幅広い物理的刺激を実現している。

25 次に、第 18 図は、培養ユニット 2 の着脱を示している。第 1 実施例又は第 2 実施例で示した培養ユニット 2 を用いて培養が終了した後、培養ユニット 2 は、例えば、循環用ポート部 1 8、2 0 に接続されている循環路 2 3 の循環チューブ 2 5 を閉塞し、この実施例では、培養ユニット 2 を跨がって循環チューブ 2 5 に閉止手段としてピンチコック 1 0 0 及びコックバルブ 1 0 2 が取り付けられ、こ

れらピンチコック 1 0 0 及びコックバルブ 1 0 2 の閉止処理を行えば、培養ユニット 2 を循環路 2 3 から分離できるとともに培養チャンバ 8 を密閉状態に保持でき、培養液 2 4 を漏洩させることがない。

また、培養ユニット 2 は、オートクレーブ等の殺菌方法や、紫外線殺菌、ガンマ線殺菌等で殺菌しておけば、内部は長期間にわたって無菌状態を維持することができる。この実施例では、循環チューブ 2 5 を閉止する手段としてピンチコック 1 0 0、コックバルブ 1 0 2 を用いているが、他の閉止手段を用いてもよい。

次に、第 1 9 図は、本発明の細胞・組織培養装置の第 3 実施例を示している。この実施例では、第 1 実施例の培養ユニット 2 の一部又は全部に培養チャンバ 8 内を透視できる透視壁部 5 2 0 が基盤 3 4 及び容器部 4 に設けられ、この透視壁部 5 2 0 の近傍に培養チャンバ 8 内のマトリクス 3 2 を撮影する撮影手段としての CCD カメラ 5 2 2 が設置され、この CCD カメラ 5 2 2 で得られる映像が映像処理装置 5 2 4 に加えられて処理され、映像表示装置 5 2 6 に表示されるとともに、判定装置 5 2 8 に判定情報として加えられている。判定装置 5 2 8 では、その映像からマトリクス 3 2 の変色や形状等により増殖、成長状態、雑菌増殖（コンタミネーション）の有無の判定が行われ、その判定結果が主制御部 5 0 1 に加えられている。即ち、培養チャンバ 8 内のマトリクス 3 2 の状況を映像情報として捉え、その映像情報を通じて観測すれば、マトリクス 3 2 の増殖、成長状況や成長段階を視覚を以て的確に把握でき、その状況に応じた的確な処置を取ることができる。このような培養ユニット 2 内の透視による監視は第 2 実施例の細胞・組織培養装置においても同様に適用できるものである。

次に、第 2 0 図～第 2 3 図は、被培養物の他の実施例を示している。第 1 実施例及び第 2 実施例では、培養シート 2 2 を用いて培養床としたが、第 2 0 図の（A）に示すように、マトリクス 3 2 に磁性体 3 0 を取り付けるとともに、固定用の透孔 2 6 を形成してもよく、また、第 2 0 図の（B）に示すように、マトリクス 3 2 にチャック 6 2 及びテンションスピンドル 5 2 を取り付けるとよく、被培養物には必ずしも培養シート 2 2 を用いる必要はない。

また、第 2 1 図の（A）に示すように、被培養物としてコラーゲン等からなる繊維状又は紐状の組織体をゴム編みやメリヤス編み等のように編み込んで形成し



た柔軟性のある培養体 3 2 A を用いてもよい。この培養体 3 2 A の固定端側には透孔 2 6 が形成され、その自由端側にはテンションスピンドル 5 2 を備えたチャック 6 2 が取り付けられており、同様に張力付与及び解除を行うようにしてもよい。このような培養シート 2 2 を用いない培養においても、第 2 1 図の (B) に示すように、シート状の被培養物を実現することができる。また、チャック 6 2 及びテンションスピンドル 5 2 に代え、培養体 3 2 A の自由端側に磁性体 3 0 を取り付け、第 1 実施例のように、この磁性体 3 0 に磁力を作用させて引っ張り応力を培養体 3 2 A に付与するようにしてもよい。

また、第 2 2 図の (A) 及び (B) に示すように、被培養物としてコラーゲン等からなる繊維状又は紐状の組織体を平板状に編み込み、それを筒状又は柱状に巻き込んで形成した柔軟性のある培養体 3 2 B を用いてもよい。この場合、その一端側を培養ユニット 2 の内壁部に突出した固定部 7 2 に固定し、その自由端側に磁性体 3 0 を取り付け、電磁ストレッチャ 3 8 を用いて張力付与とその解除を繰り返し、人体の運動量に対応した物理的刺激を付与すれば、筒状又は柱状の被培養物を得ることができる。また、このような筒状の培養体 3 2 B を用いた場合、その中空部内にマトリクス 3 2 としてコラーゲンスポンジ等を充填してもよい。

また、被培養物としてコラーゲン等からなる繊維状又は紐状の組織体を平板状に編み込み、それを筒状又は柱状に巻き込んで形成した柔軟性のある培養体 3 2 B を用いた場合、第 2 3 図の (A) に示すように、その一端側を培養ユニット 2 の内壁部に突出した固定具 7 4 を用いて固定し、その自由端側にテンションスピンドル 5 2 を取り付け、第 9 図及び第 1 0 図に示すように、アクチュエータ 5 6 を用いて培養体 3 2 B に張力付与とその解除を繰り返し、人体の運動量に対応した物理的刺激を付与してもよく、このようにすれば、第 2 3 図の (B) に示す筒状又は柱状の被培養物を得ることができる。そして、前記実施例と同様に、筒状の培養体 3 2 B の中空部内にマトリクス 3 2 としてコラーゲンスポンジ等を充填してもよい。

なお、第 1 実施例では、細胞・組織培養装置に第 7 図及び第 8 図に示すフローチャートによる制御を行う場合について説明したが、第 1 実施例の装置に第 1 5 図～第 1 7 図に示す制御を用いてもよく、第 1 実施例の装置において、例えば、

第1段階は継続時間 $T_1$ とし、物理的刺激、即ち、張力 $F_1$ （この実施例では $F_1 = 0$ ）、第2段階は継続時間 $T_2$ とし、張力 $F_2$ 、負荷時間 $t_{A2}$ 、無負荷時間 $t_{S2}$ 、第3段階は継続時間 $T_3$ とし、張力 $F_3$ 、負荷時間 $t_{A3}$ 、無負荷時間 $t_{S3}$ に設定し、断続的に張力変化を付与するようにしても同様の効果が期待できる。

5

以上説明したように、本発明によれば、次の効果が得られる。

a チャンバ内の被培養物に非接触で引っ張り応力等の物理的刺激を付与することができる。例えば、絶えず引っ張り応力を受けている腱や靱帯等の生体上の細胞や組織の培養を行うことができる。

10

b 成長段階に応じた引っ張り応力等の物理的刺激を被培養物に付与することができる。

c 被培養物を収容する培養ユニットを培養回路から独立して分離、着脱して移動させることができ、雑菌等の汚染から被培養物を防護することができる。

15

d 被培養物に所望の物理的刺激を付与ことができ、生体上の部位に対応した物理的刺激の実現とともに、培養促進を図ることができる。

e 細胞や組織の成長段階を映像を以て的確に把握できる。

なお、本発明の実施の形態としての構成、作用及び効果を図面に示した実施例を参照して述べたが、本発明は、上記の実施の形態や実施例に限定されるものではなく、本発明の目的、実施の形態、実施例によって推測される各種の構成、変形例等、当業者が予測ないし推測できる全ての構成を包含するものである。

20

#### 産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明の細胞・組織培養装置は、ティッシュエンジニアリング（組織工学）を応用した細胞、組織培養等に有用であって、特に、人体等の生体の細胞、組織を体外培養する際に細胞や組織の代謝機能を効率的に発現させ、細胞の延命、分化、促進に必要な物理的刺激を被培養物に付与するに適している。

25

## 請 求 の 範 囲

1. 培養液を循環させるチャンバと、

このチャンバに設置されて培養される被培養物と、

5 この被培養物に前記チャンバの外から引っ張り応力を作用させる応力発生手段と、

この応力発生手段に発生する前記引っ張り応力を断続、前記引っ張り応力の大きさを漸増又は漸減させる制御手段と、

10 を備え、前記被培養物に加えられる引っ張り応力を断続させるとともに、その応力を時間の経過とともに漸増又は漸減させることを可能にしたことを特徴とする細胞・組織培養装置。

2. 培養液を循環させるチャンバと、

このチャンバに被培養物とともに設置される伸縮性部材と、

15 この伸縮性部材を介して前記被培養物に前記チャンバの外から引っ張り応力を作用させる応力発生手段と、

この応力発生手段に発生する前記引っ張り応力を断続、前記引っ張り応力の大きさを漸増又は漸減させる制御手段と、

20 を備え、前記被培養物に加えられる引っ張り応力を断続させるとともに、その応力を時間の経過とともに漸増又は漸減させることを可能にしたことを特徴とする細胞・組織培養装置。

3. 前記応力発生手段は、前記被培養物又は前記伸縮性部材に取り付けた磁性体に磁力を作用させる電磁力発生装置で構成したことを特徴とする請求項1又は2記載の細胞・組織培養装置。

25 4. 前記伸縮性部材にシリコンラバーシートを用いていることを特徴とする請求項2記載の細胞・組織培養装置。

5. 前記チャンバが形成された培養ユニットが前記培養液を循環させる培養回路に着脱可能であることを特徴とする請求項1又は2記載の細胞・組織培養装置。

6. 前記チャンバが形成された前記培養ユニットの一部又は全部を透明化するとともに、撮影手段を備えることにより、前記チャンバ内の前記被培養物を前記

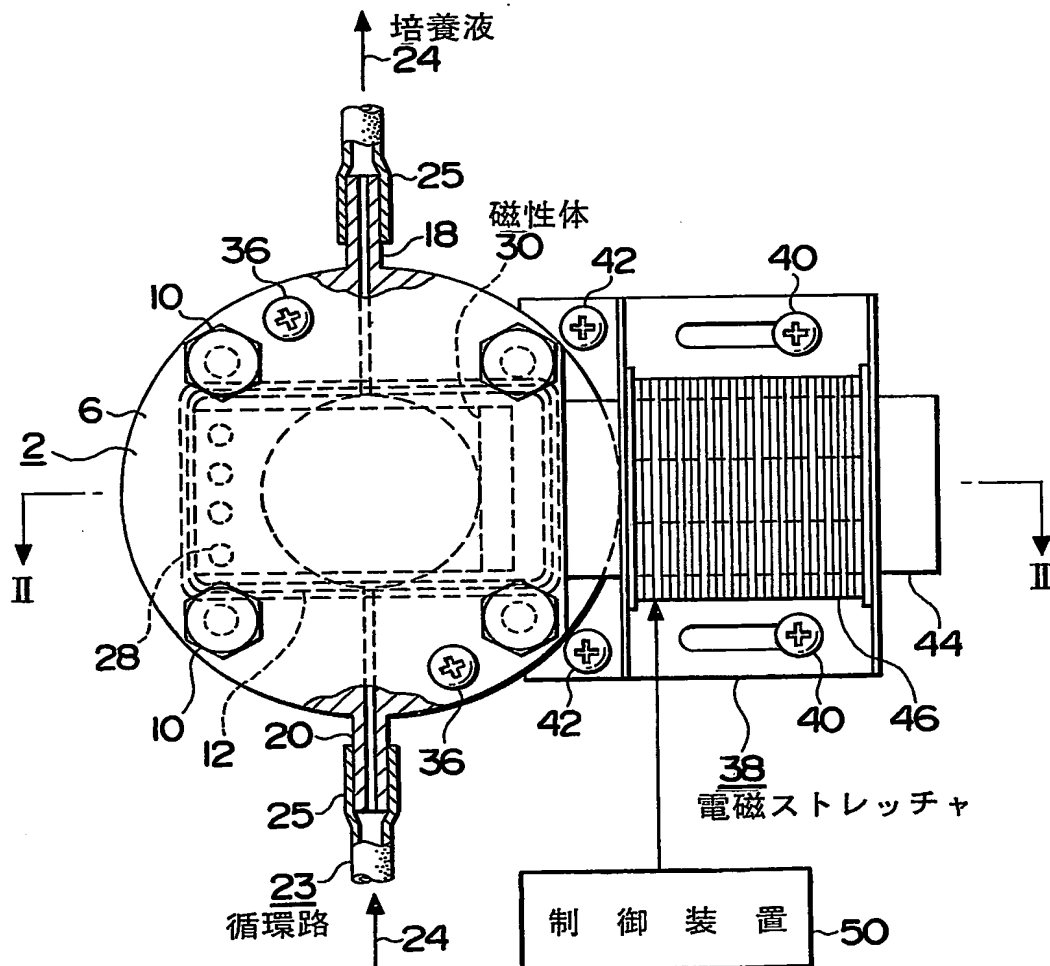
チャンバ外から撮影可能にしたことを特徴とする請求項 1 又は 2 記載の細胞・組織培養装置。

7. 前記被培養物は、シート状、筒状又は柱状に形成されていることを特徴とする請求項 1 記載の細胞・組織培養装置。

5 8. 前記被培養物は、繊維状又は紐状の組織体を編み込んで伸縮性を備えたことを特徴とする請求項 1 記載の細胞・組織培養装置。

1/23

## 第 1 図

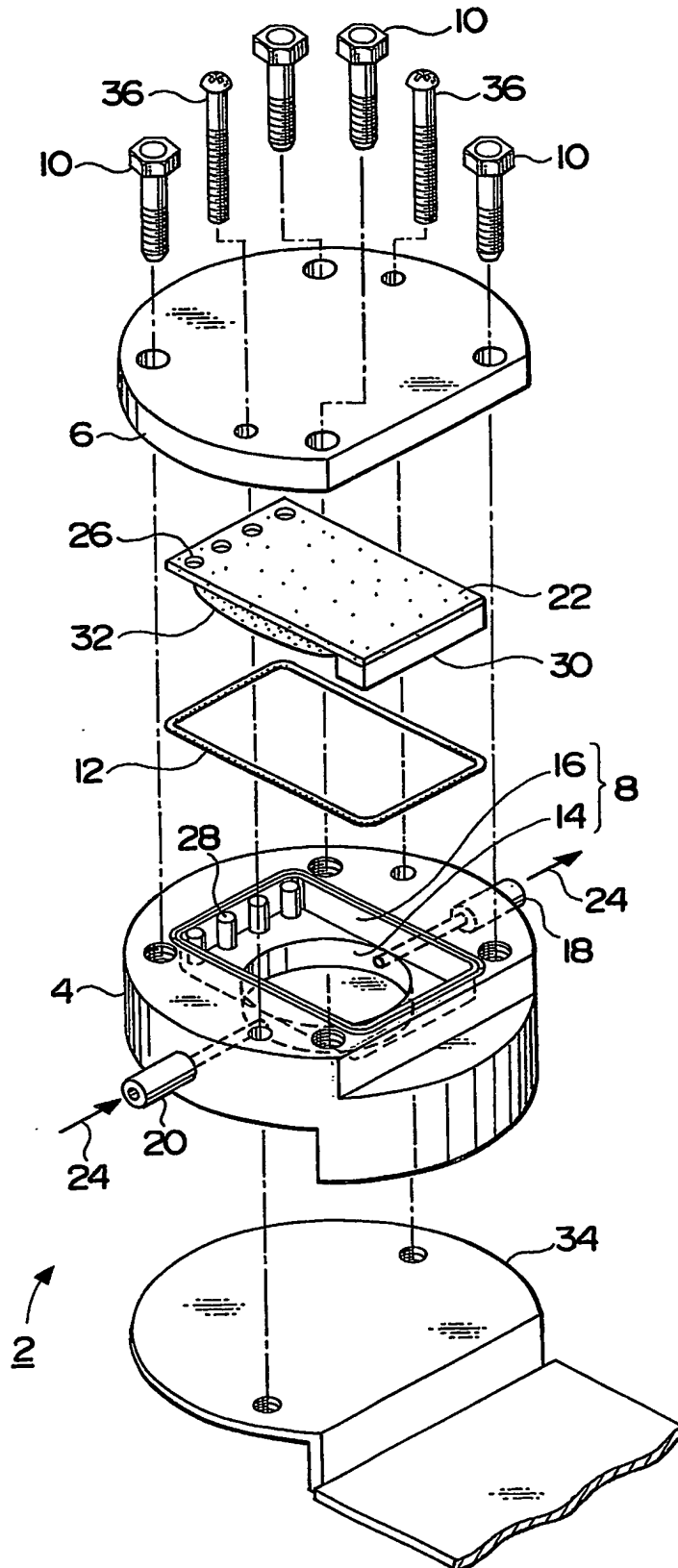


2 : 培養ユニット



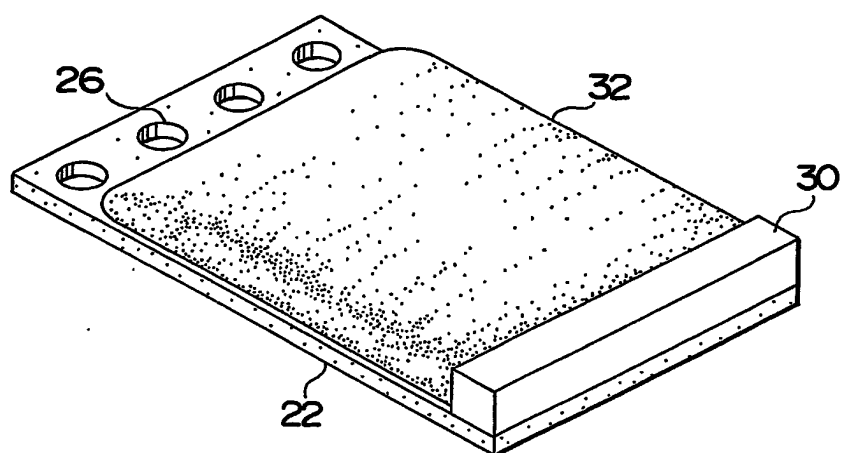
3/23

第 3 図



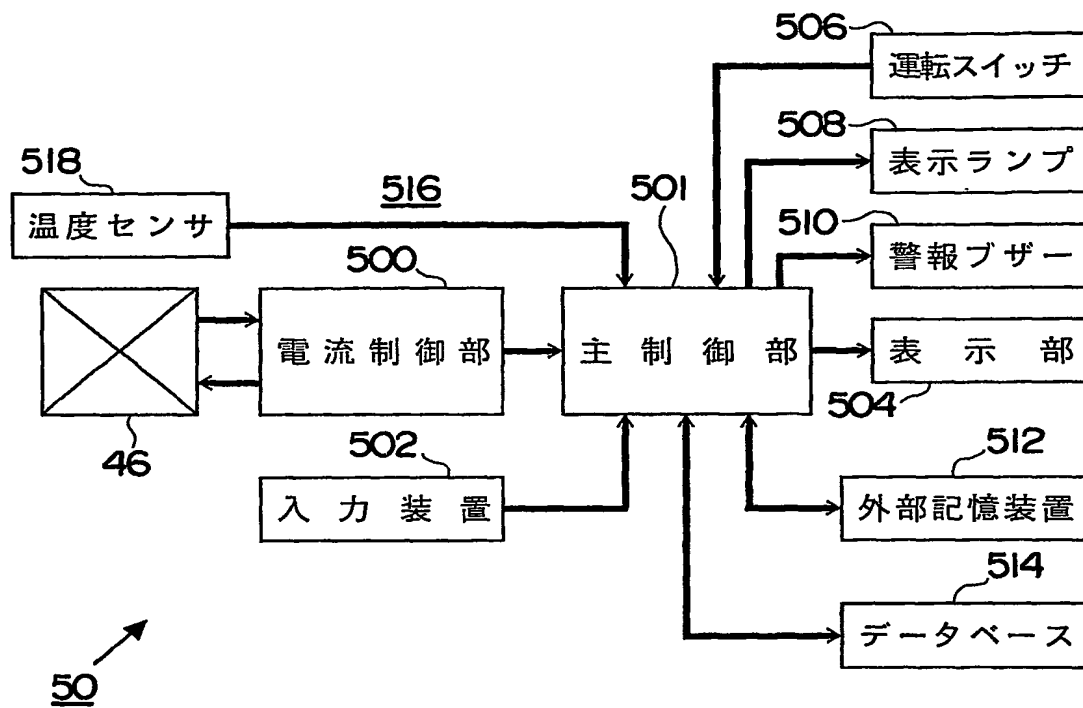
4/23

第 4 図



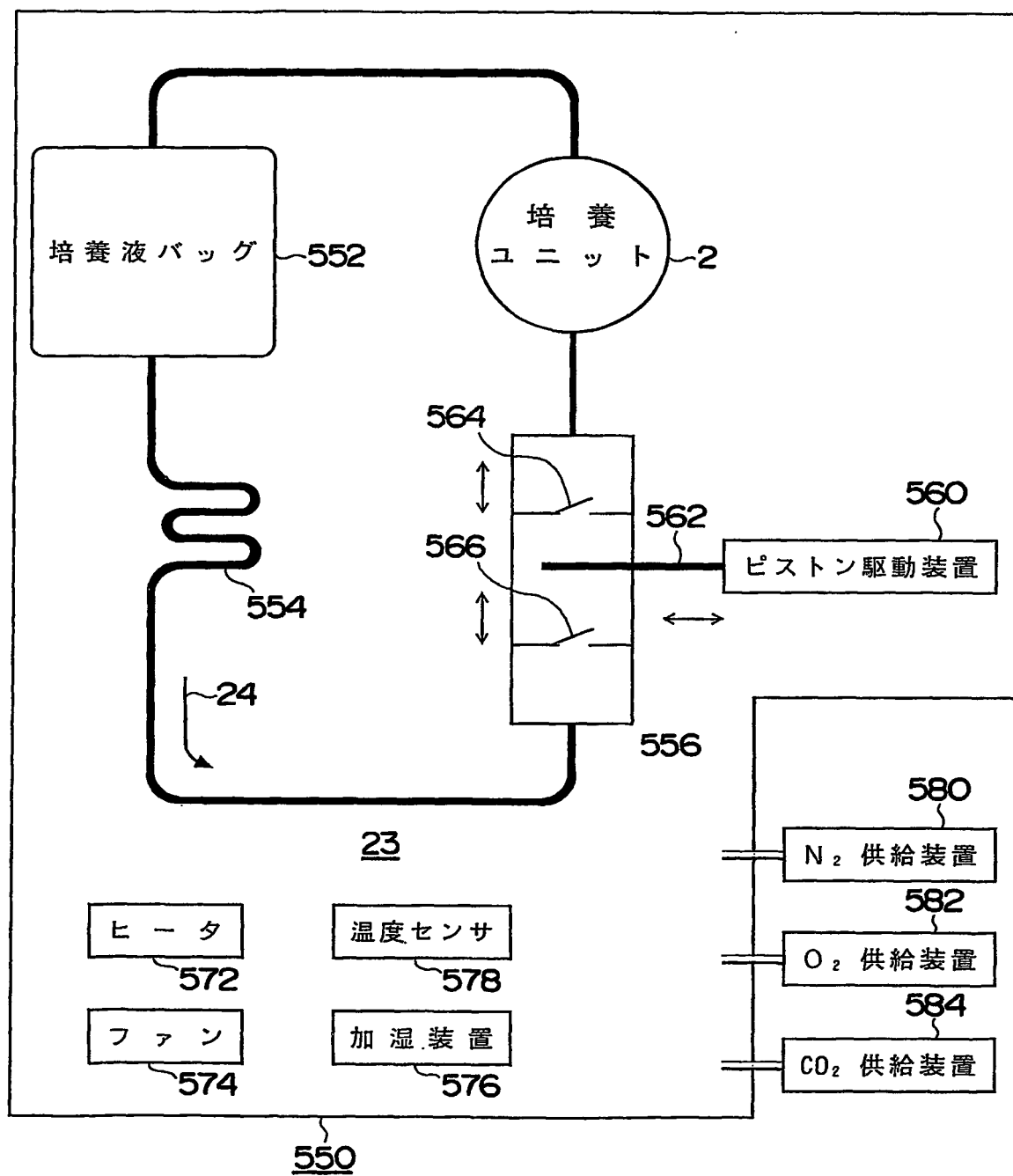


## 第 5 図



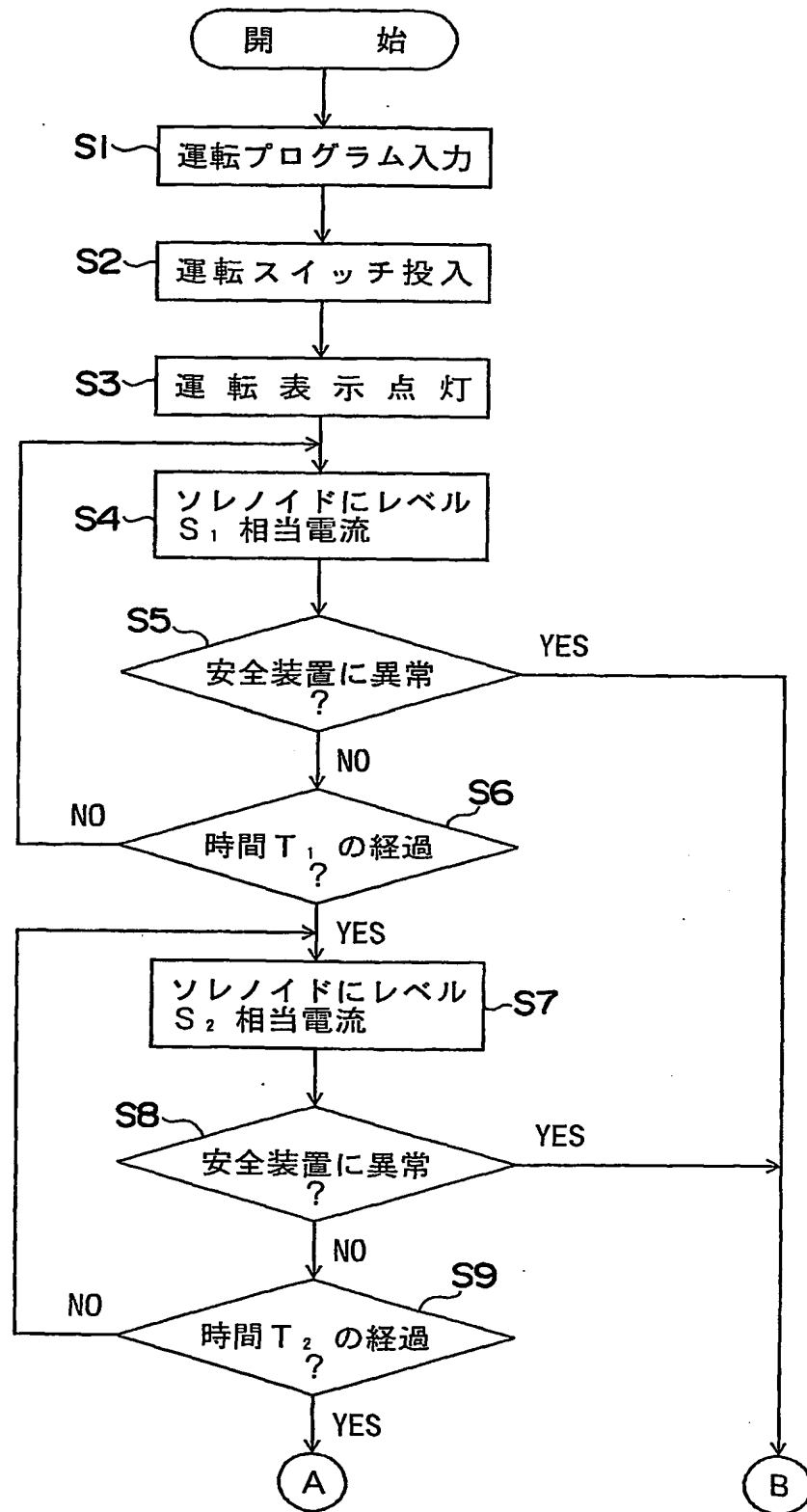
6/23

## 第 6 図

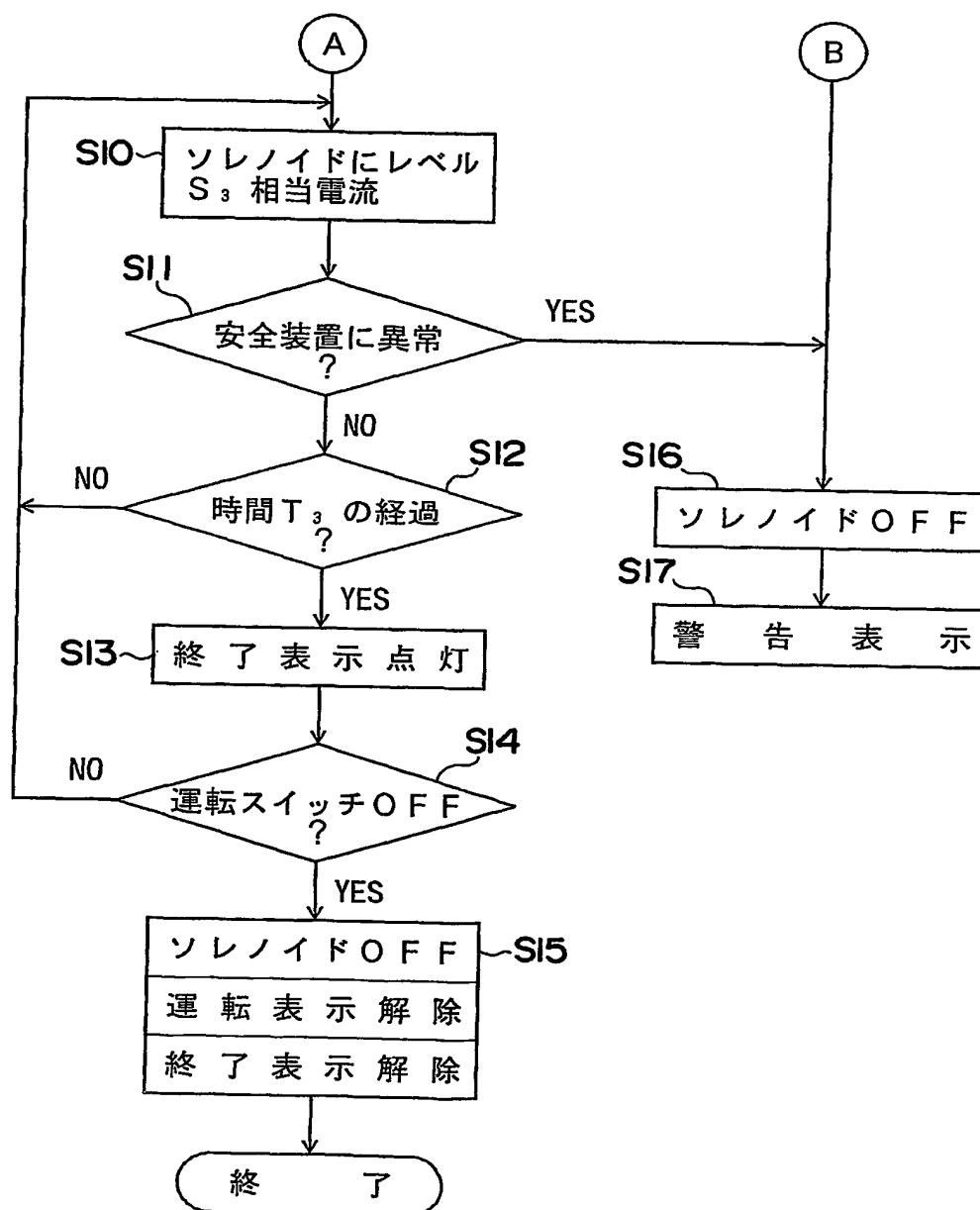


7/23

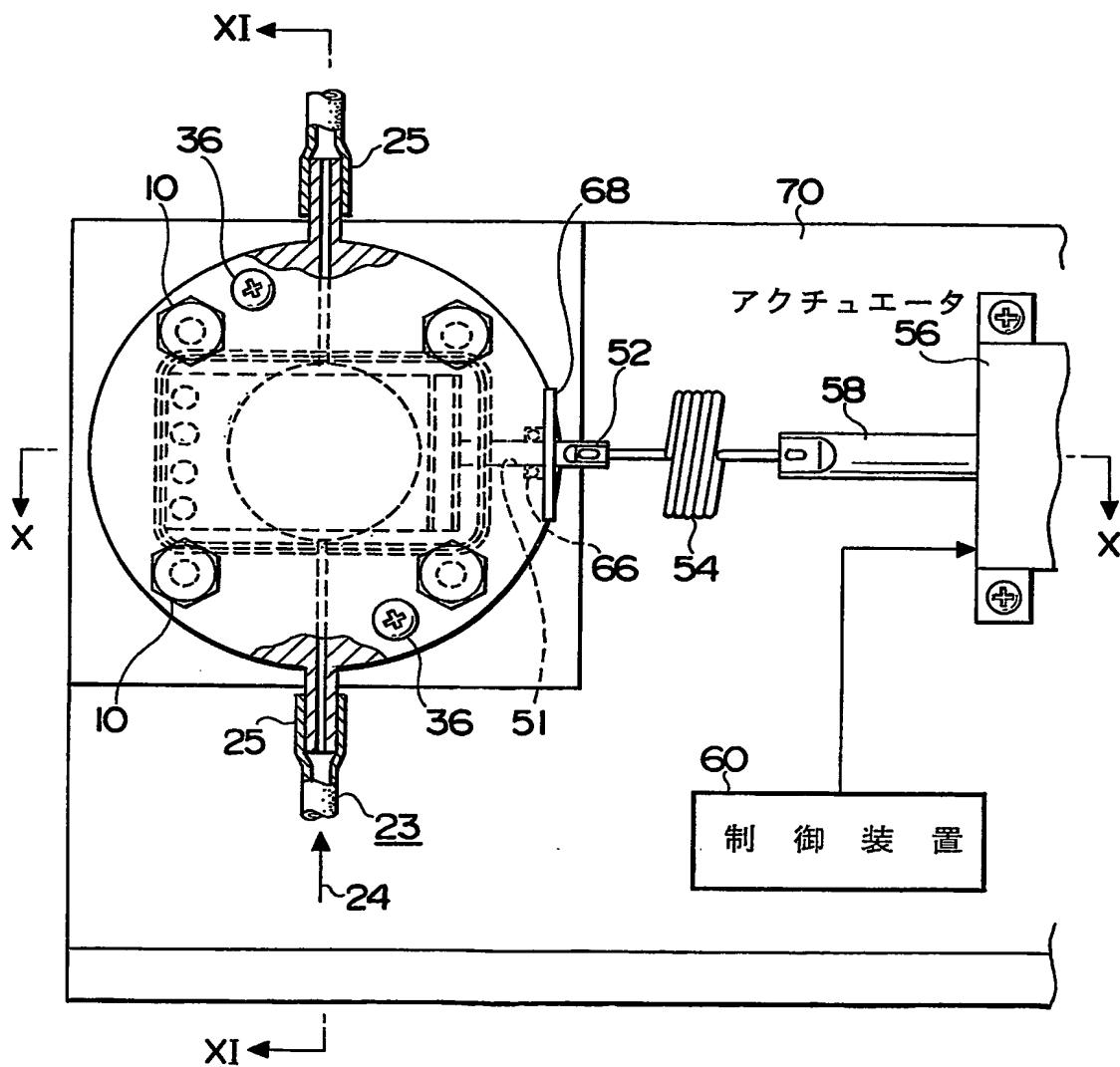
## 第 7 図



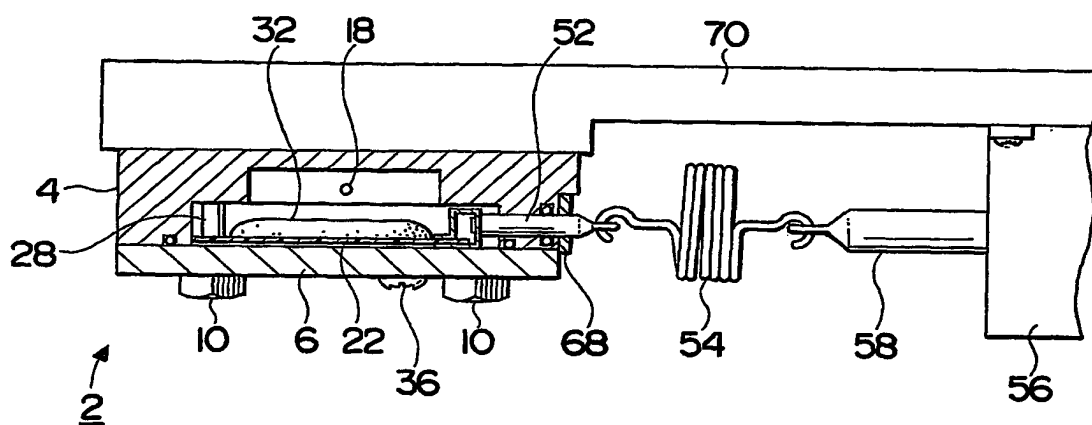
## 第 8 図



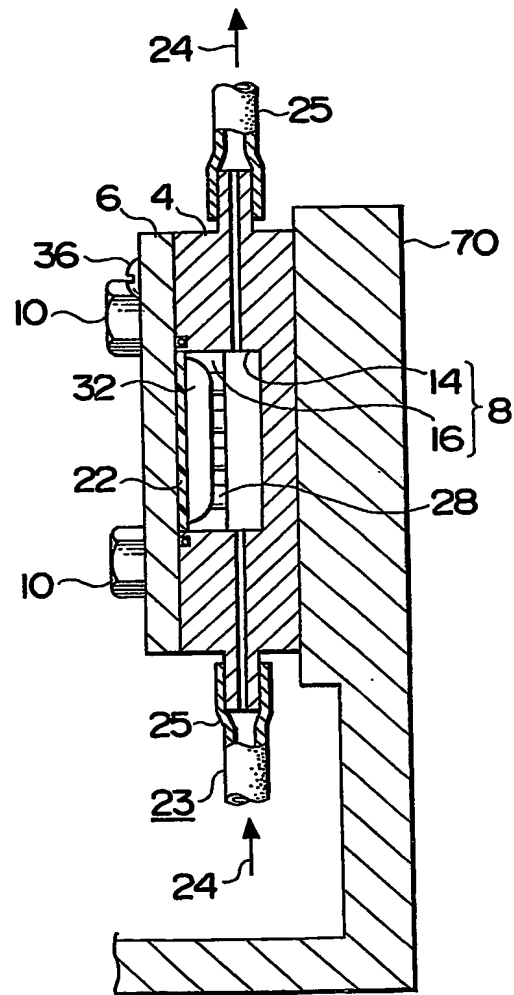
## 第 9 図



第 10 図

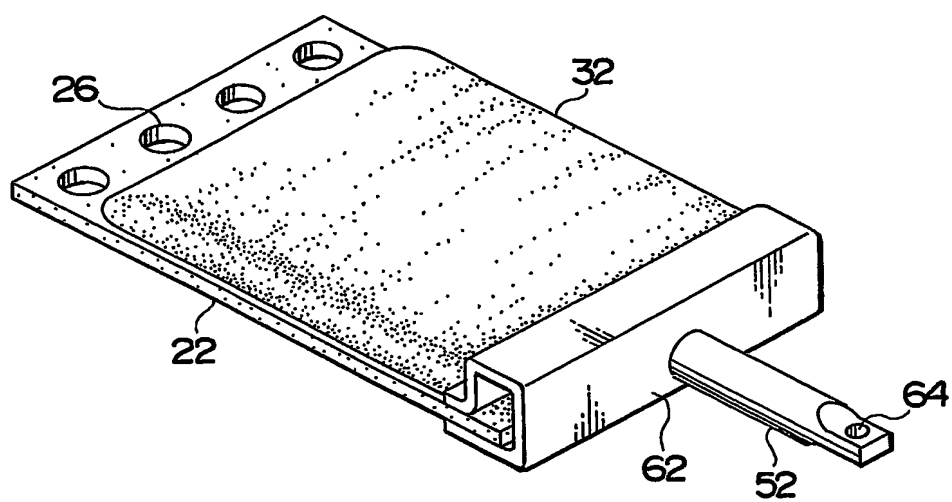


第 11 図



12/23

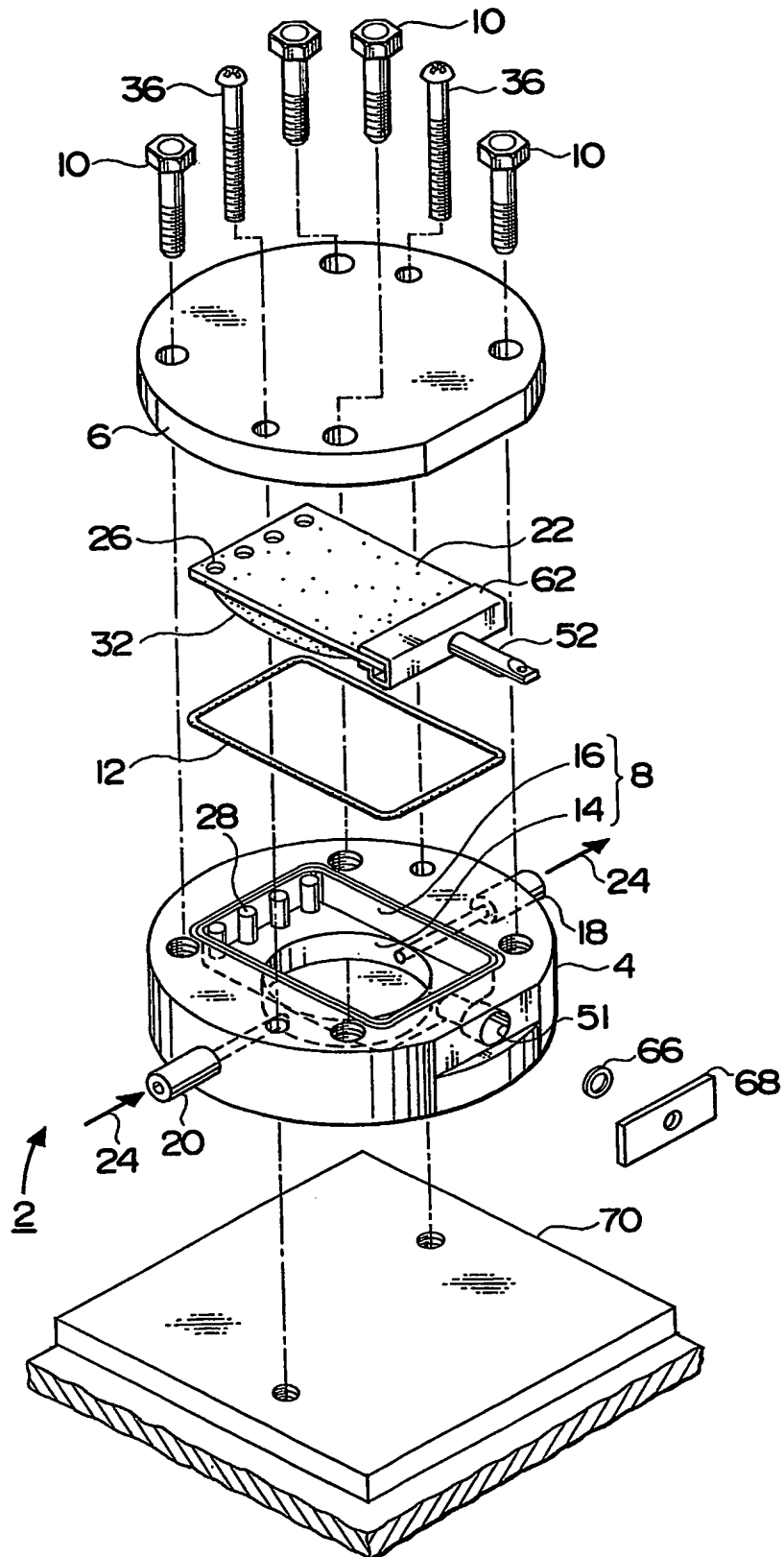
第 12 図



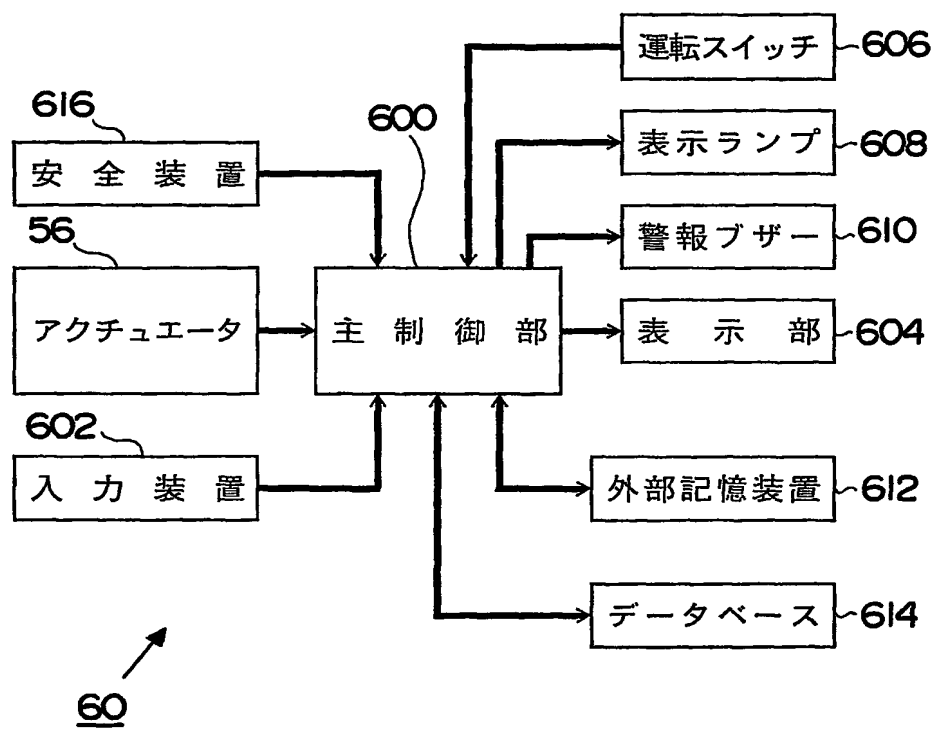


13/23

## 第 13 図

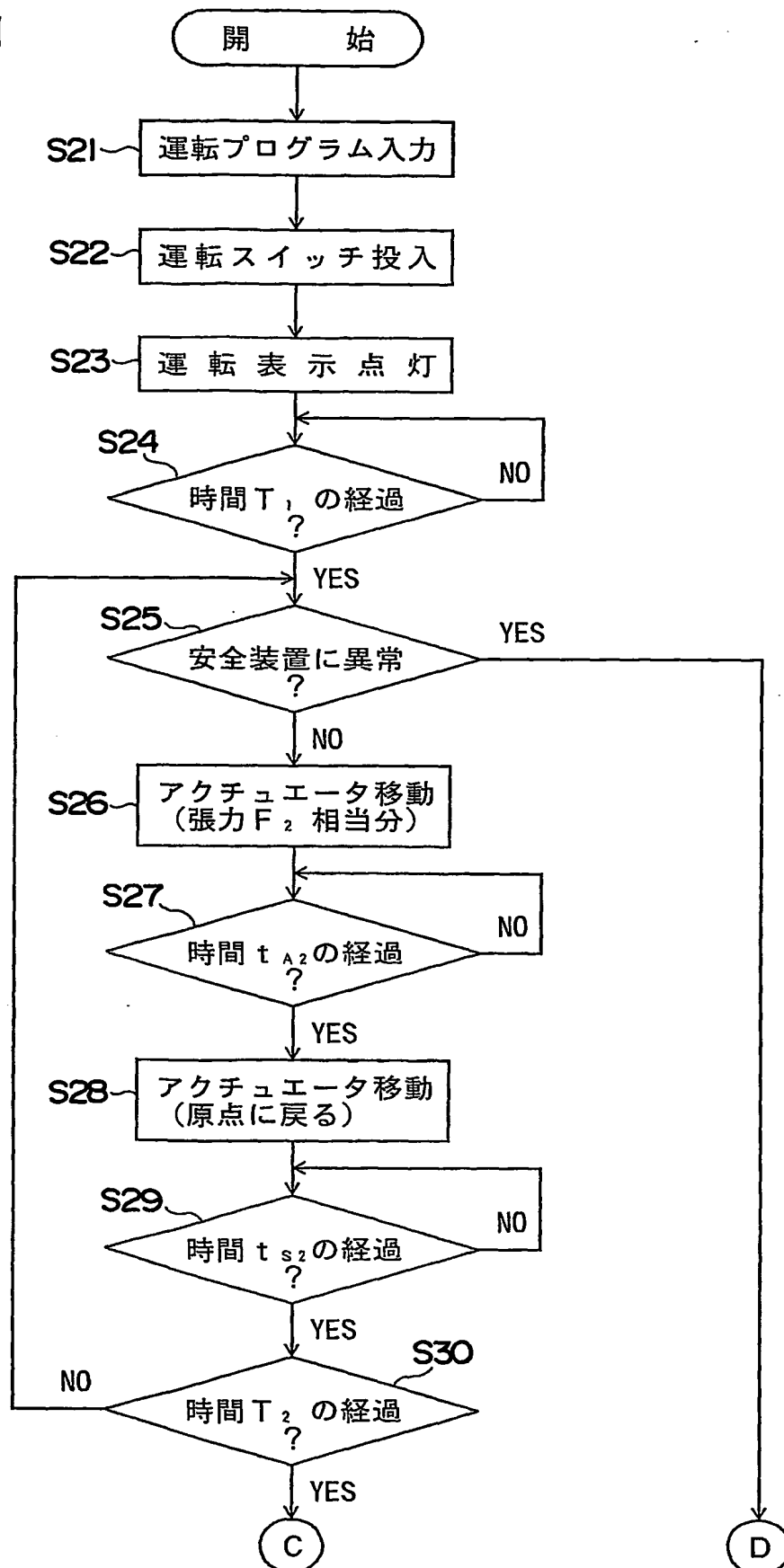


## 第 14 図



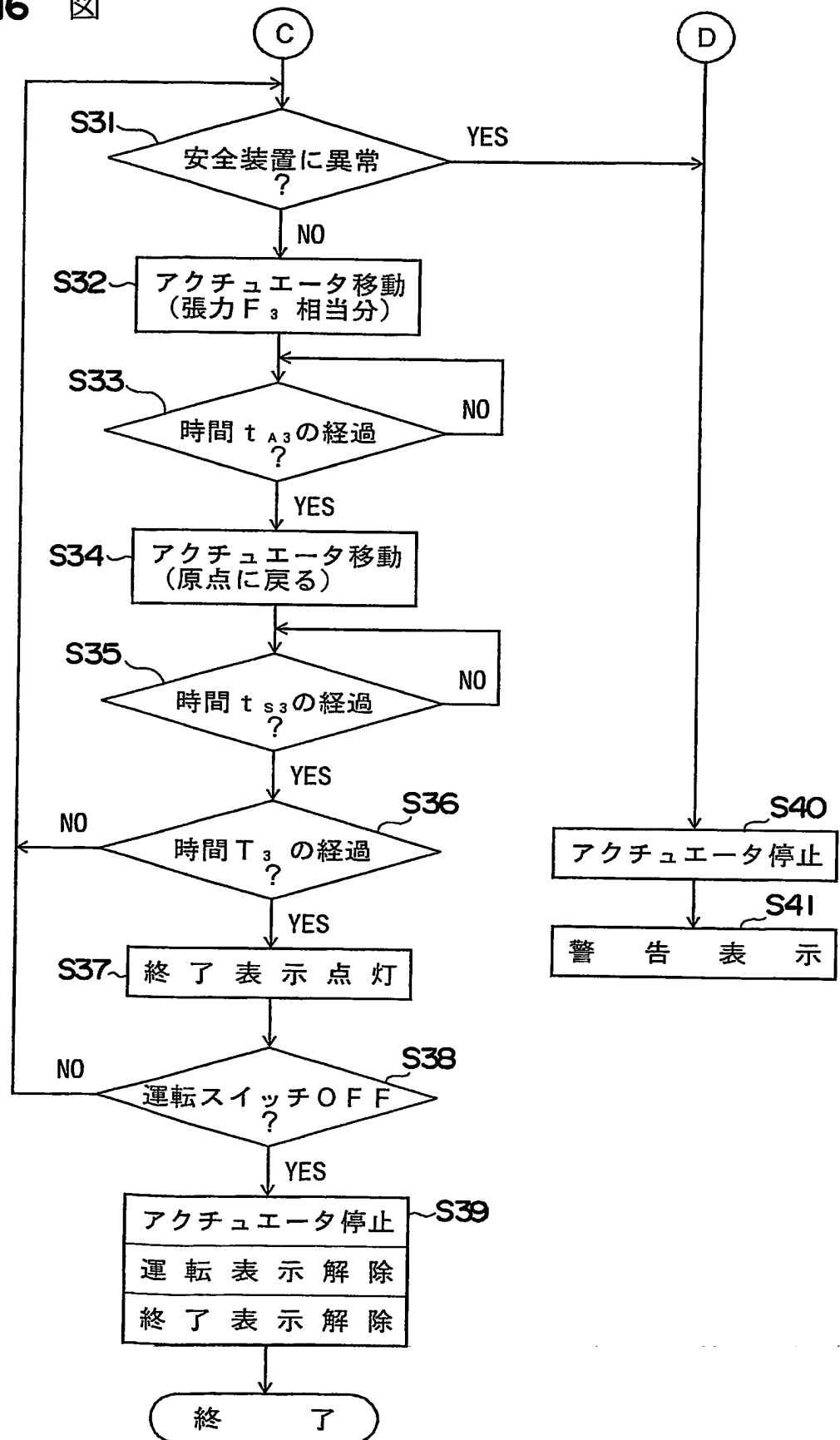
15/23

## 第 15 図

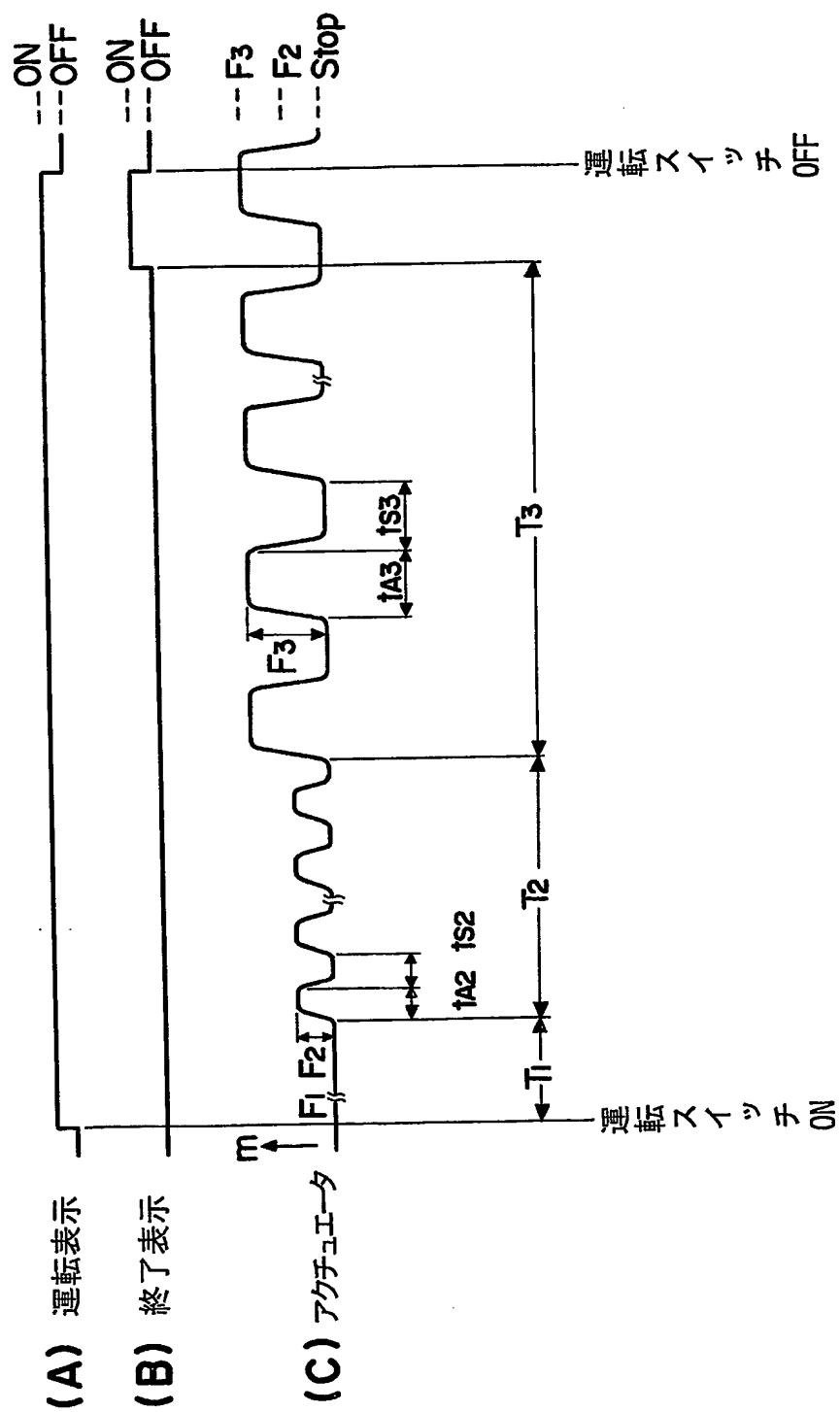


16/23

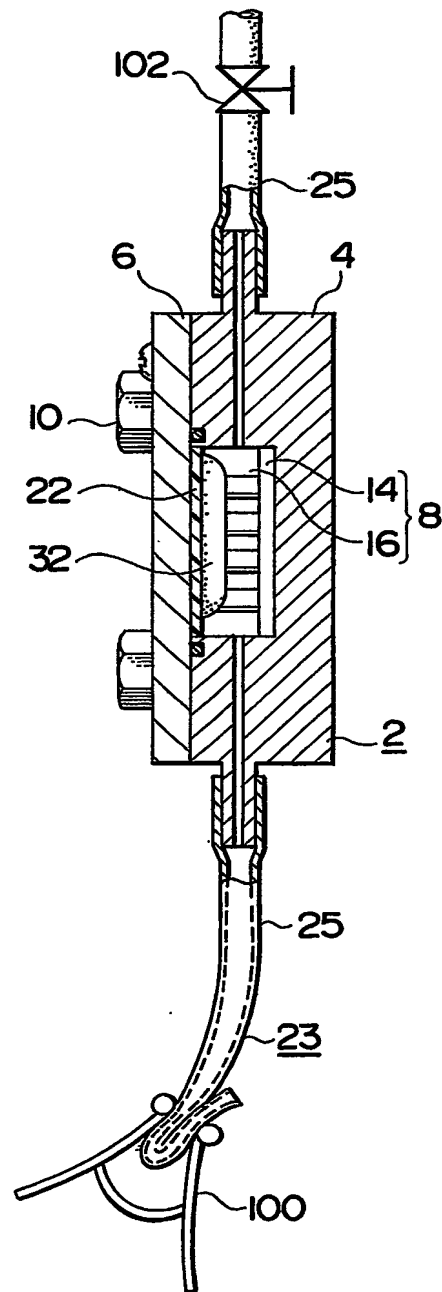
## 第 16 図



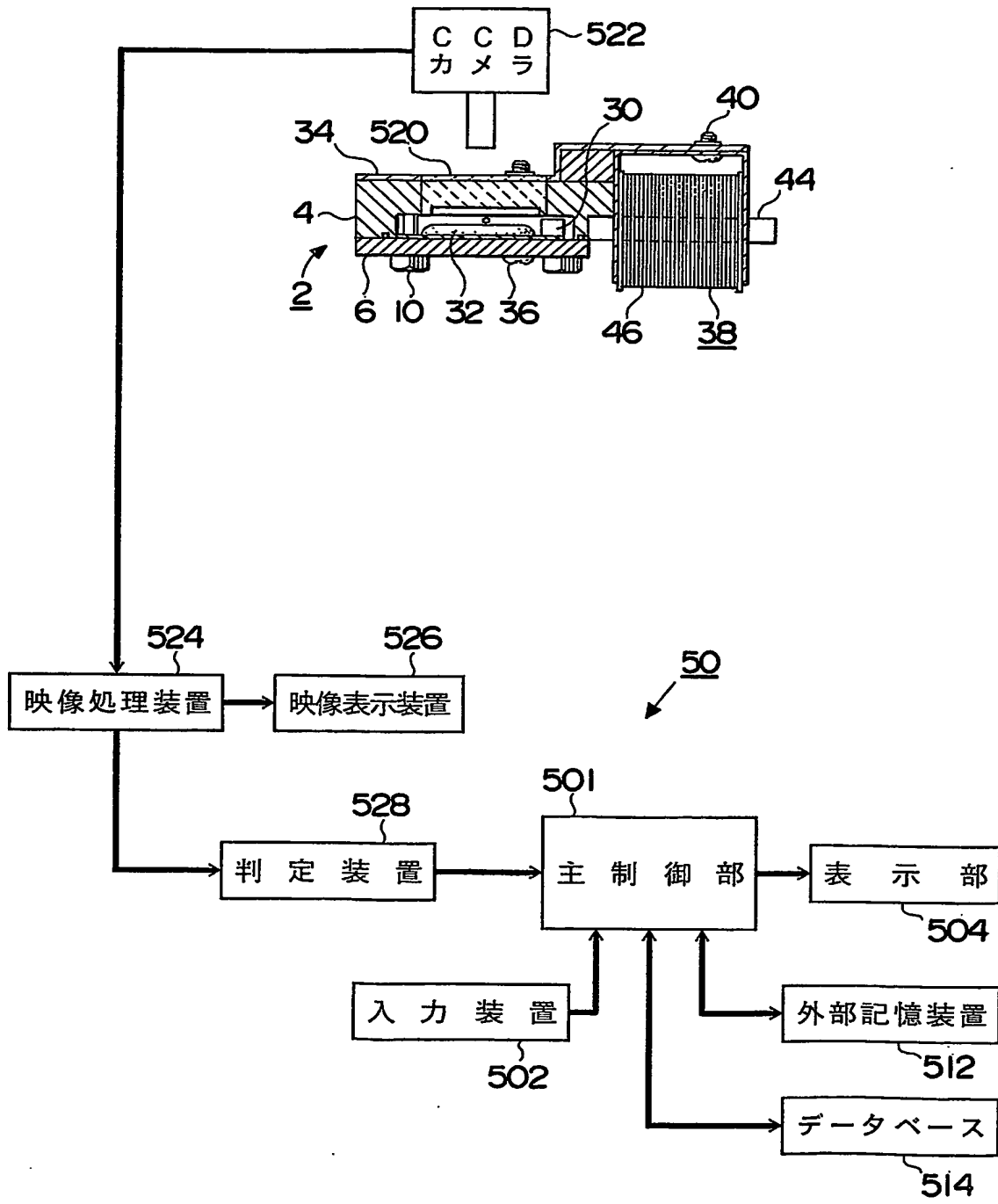
二 集



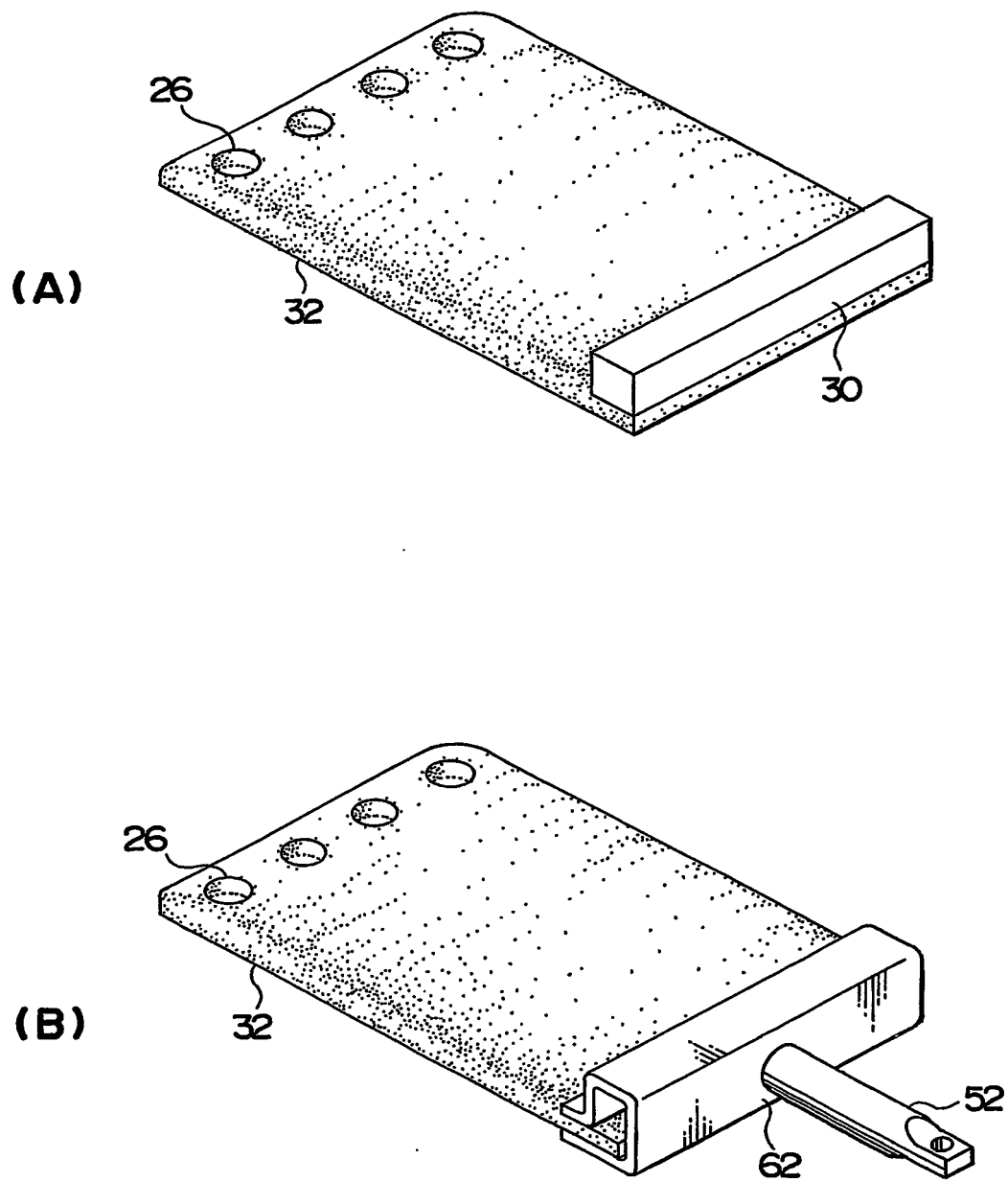
## 第 18 図



## 第 19 図

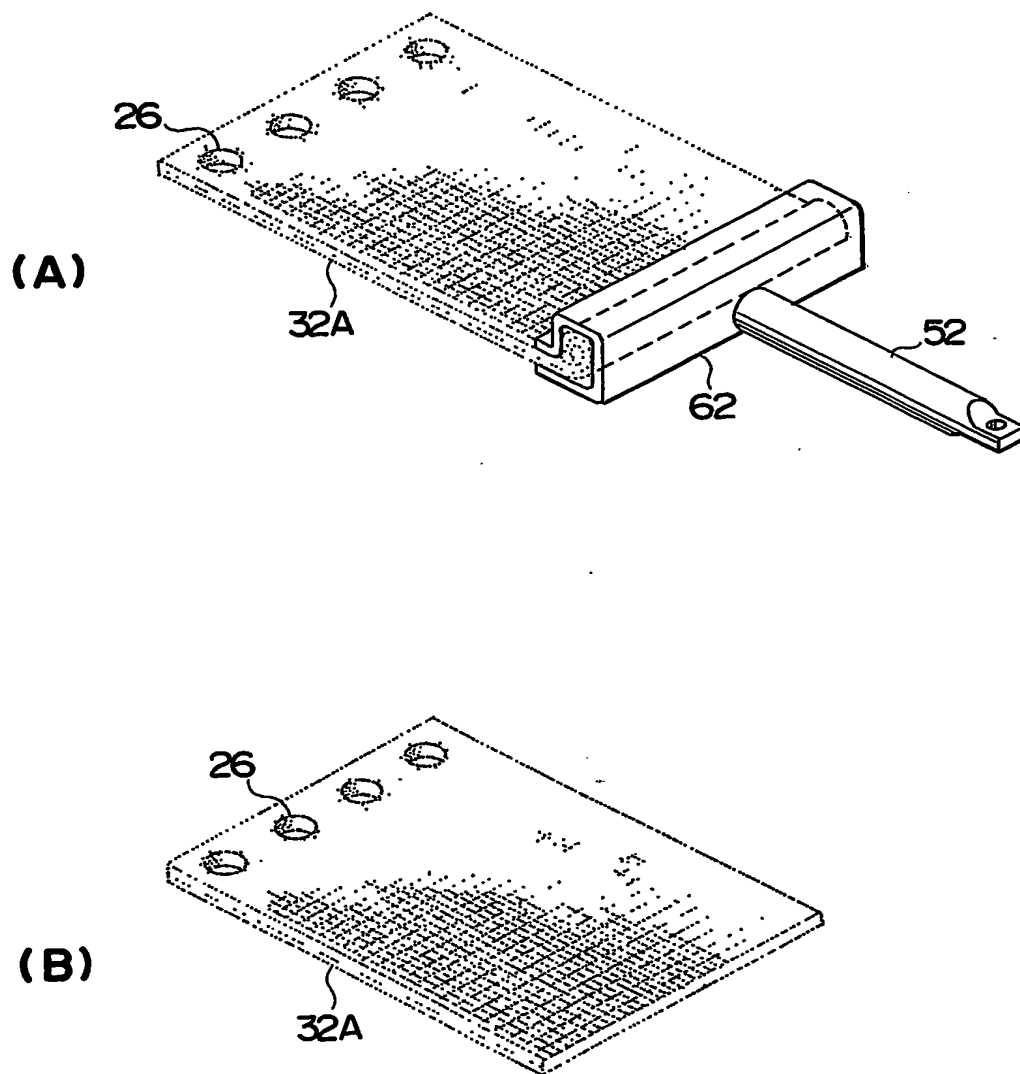


第 20 図



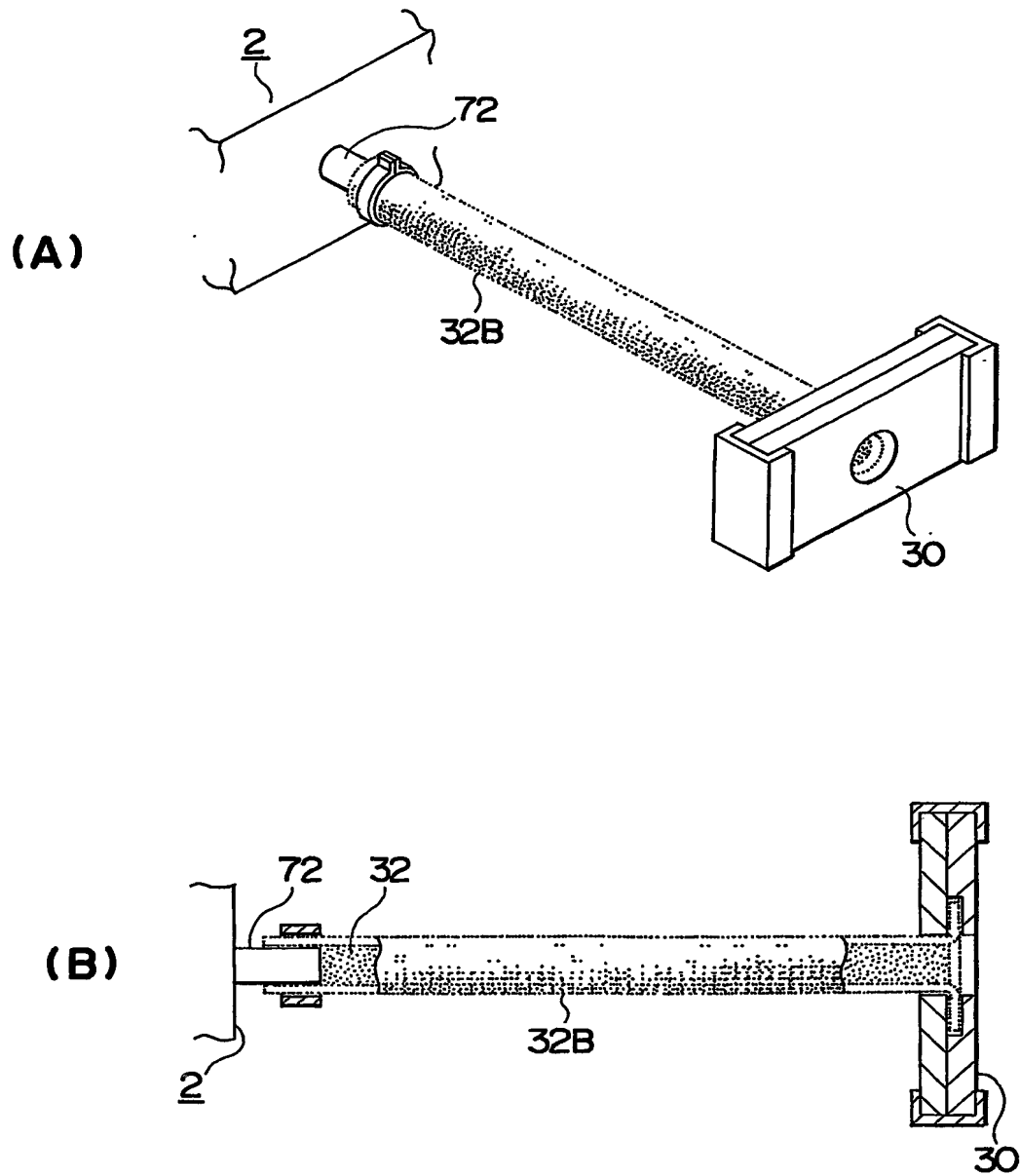


## 第 21 図

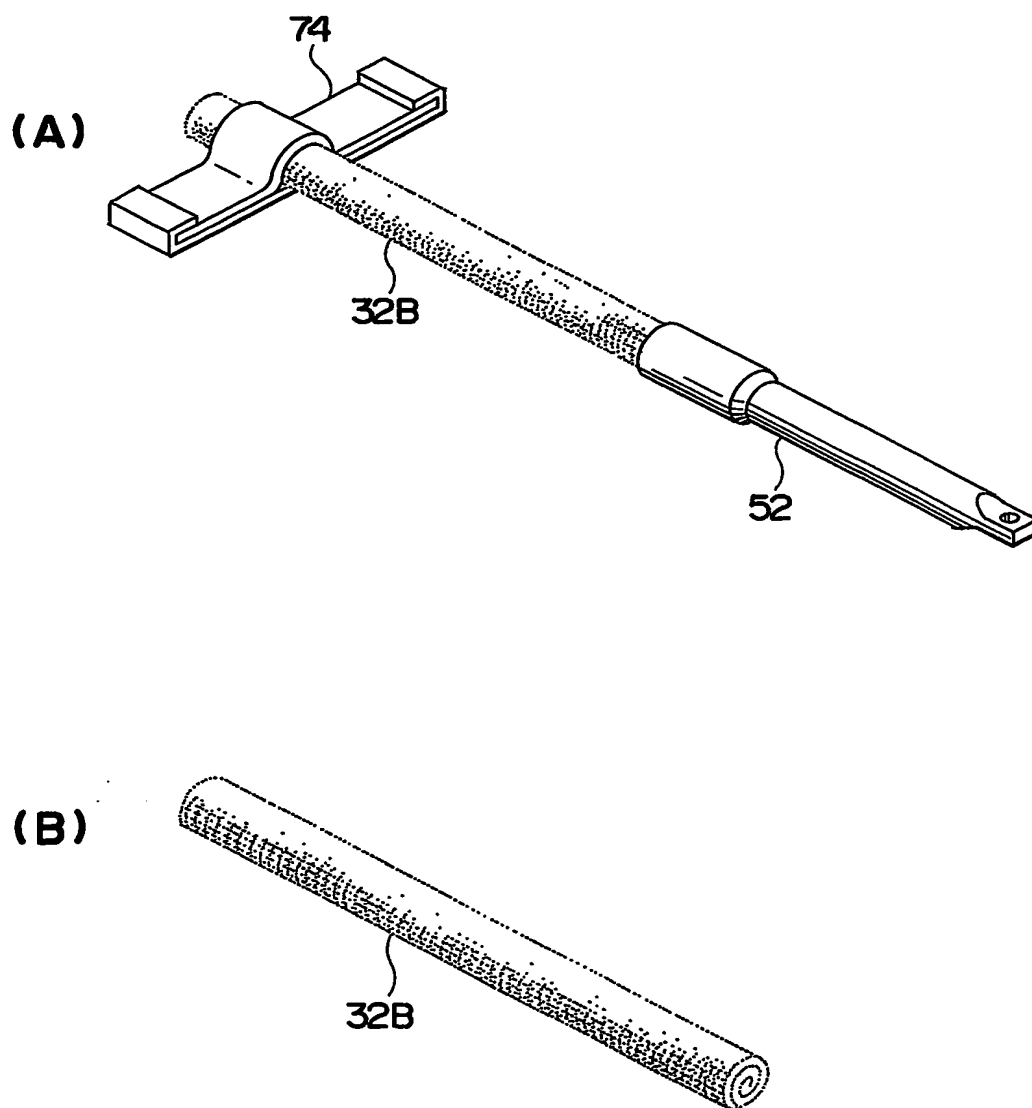


22/23

## 第 22 図



第 23 図



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08753

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C12M3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C12M3/00-3/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category*     | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                            | Relevant to claim No. |
|---------------|---|-----------------------|
| <u>X</u><br>Y | WO 96/34090 A1 (Advanced Tissue Sci Inc.),<br>31 October, 1996 (31.10.96),<br>& JP 11-504216 A                | <u>1, 2, 4-8</u><br>3 |
| Y             | JP 6-269274 A (Hitachi, Ltd.),<br>27 September, 1994 (27.09.94),<br>(Family: none)                            | 3                     |
| Y             | JP 9-313166 A (Sanei Medical Support Kabushiki<br>Kaisha),<br>09 December, 1997 (09.12.97),<br>(Family: none) | 1, 2                  |
| Y             | JP 10-155475 A (Toru TAKEMASA),<br>16 June, 1998 (16.06.98),<br>(Family: none)                                | 4                     |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 November, 2002 (01.11.02)

Date of mailing of the international search report  
19 November, 2002 (19.11.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C12M3/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>1</sup> C12M3/00~3/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                       | 関連する<br>請求の範囲の番号      |
|-----------------|---|-----------------------|
| <u>X</u><br>Y   | WO 96/34090 A1 (ADVANCED TISSUE SCI INC) 1996.10.31<br>& JP 11-504216 A | <u>1, 2, 4~8</u><br>3 |
| Y               | JP 6-269274 A (株式会社日立製作所) 1994.09.27<br>ファミリーなし                         | 3                     |
| Y               | JP 9-313166 A (三栄メディカルサポート株式会社) 1997.12.09<br>ファミリーなし                   | 1, 2                  |
| Y               | JP 10-155475 A (武政 徹) 1998.06.16 ファミリーなし                                | 4                     |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.11.02

国際調査報告の発送日

19.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鈴木 恵理子



4N

8114




電話番号 03-3581-1101 内線 3448

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**





**CELL AND STRUCTURE INCUBATOR**

**Patent number:** WO03029398  
**Publication date:** 2003-04-10  
**Inventor:** TAKAGI TAKAO (JP); WATANABE SETSUO (JP)  
**Applicant:** TAKAGI KOGYO KK (JP); TAKAGI TAKAO (JP); WATANABE SETSUO (JP)  
**Classification:**  
- international: **C12M3/00; C12M3/00; (IPC1-7): C12M3/00**  
- european: C12M3/00  
**Application number:** WO2002JP08753 20020829  
**Priority number(s):** JP20010261556 20010830

**Also published as:**

 EP1428869 (A1)  
 US2004235153 (A)  
 JP2003061642 (A)

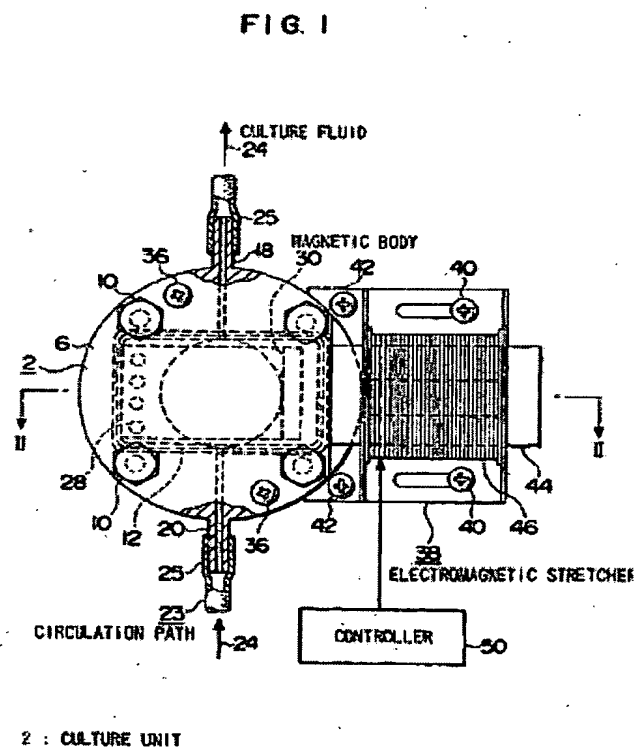
**Cited documents:**

 WO9634090  
 JP6269274  
 JP9313166  
 JP10155475

**Report a data error he**

**Abstract of WO03029398**

A cell and structure incubator capable of promoting the cultivation of cultured matters such as cells and structures by providing a specified tensile stress thereto as a physical irritation, comprising a chamber cultivation chamber 8 for circulating culture solution 24, cultured matters matrix 32 installed in the chamber for cultivation, a stress generating means electromagnetic stretcher 38, actuator 56 for acting the tensile stress on the cultured matters from the outside of the chamber, and a control means controllers 50, 60 for applying or removing and gradually increasing or decreasing the tensile stress generated in the stress generating means, whereby the physical irritation required for the multiplication of the cultured matters can be provided to the cultured matters by extending or retracting the cultured matters by the application and removal of the tensile stress.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide




**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## Cell and structure incubator

**Patent number:** US2004235153  
**Publication date:** 2004-11-25  
**Inventor:** TAKAGI TAKAO (JP); WATANABE SETSUO (JP)  
**Applicant:**  
**Classification:**  
- international: **C12M3/00; C12M3/00**; (IPC1-7): C12M1/00; C12M3/00  
- european: C12M3/00  
**Application number:** US20040487455 20040224  
**Priority number(s):** JP20010261556 20010830; WO2002JP08753 20020829

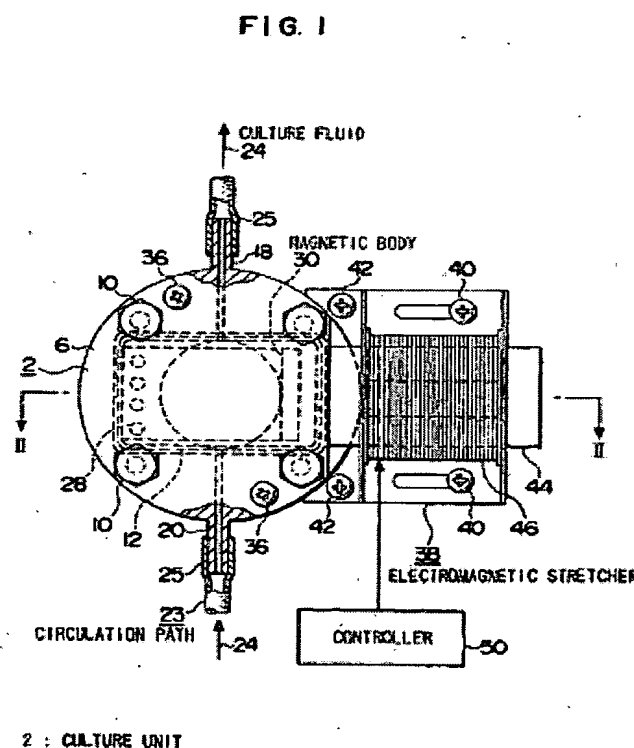
**Also published as:**

 EP1428869 (A1)  
 WO03029398 (A)  
 JP2003061642 (J)

[Report a data error here](#)

**Abstract of US2004235153**

A cell/tissue culture apparatus for applying a desired tensile stress to a material to be cultivated such as a cell or tissue as a physical stimulation, thereby enhancing acceleration of culture of the material to be cultivated. The cell/tissue culture apparatus comprises a chamber (a culture chamber 8) for circulating a culture fluid (24), a material to be cultivated (a matrix 32) that is placed and cultivated in the chamber, stress generation means (an electromagnetic stretcher 38, an actuator 56) for causing a tensile stress to act on the material to be cultivated from an outside of the chamber, and control means (controllers 50, 60) for causing the tensile stress generated by the stress generation means to intermit as well as undergo gradual increase or gradual decrease. The material to be cultivated can be caused to undergo expansion or contraction by applying and relieving the tensile stress, thereby applying a physical stimulation necessary for the proliferation to the material to be cultivated.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Docket # KUK-06101

Applic. # \_\_\_\_\_

Applicant: Schuck, et al.

Lerner Greenberg Sterner LLP  
Post Office Box 2480  
Hollywood, FL 33022-2480  
Tel: (954) 925-1100 Fax: (954) 925-1101